

SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN VON
PYRIMIDO-[4,5-b]-[1,4]-THIAZIN-DERIVATEN
-SCHWEFEL-ANALOGEN DIHYDROPTERIDINEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

im

Fachbereich Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Harald Motschall

aus Wolgast

Berlin 1972

SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN VON
PYRIMIDO-[4,5-b]-[1,4]-THIAZIN-DERIVATEN
-SCHWEFEL-ANALOGEN DIHYDROPTERIDINEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

im

Fachbereich Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Harald Motschall

aus Wolgast

Berlin 1972



1. Referent: Prof. Dr. H. Fenner

2. Referent: Prof. Dr. H. Möhrle

Tag der mündlichen Prüfung: **12.12. 1972**

Tag der Promotion: **13.12. 1972**

Meiner Frau

in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Fenner durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. H. Fenner danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und seine wertvolle und großzügige Hilfe.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Möhrle, dem geschäftsführenden Direktor des Pharmazeutischen Instituts.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

EINLEITUNG	7
I.: Synthesen von Pyrimido-[4,5-b]-[1,4]-thiazinen	13
I.1.: Umsetzungen mit α -halogenierten Acetophenon-Derivaten	15
I.1.A.: Umsetzungen in Anwesenheit von Basen	15
I.1.B.: Umsetzungen in schwach saurer Lösung	16
I.1.C.: Umsetzungen in Dimethylformamid	18
I.2.: Umsetzungen mit β -substituierten α -Halogenketonen	22
I.2.1.: Umsetzungen mit Desylchlorid und α -Brompropio=	
phenon	22
I.2.2.: Umsetzungen mit aliphatischen α -Halogenketonen ..	23
I.2.3.: Umsetzungen mit β -Halogen- α -ketosäure-Derivaten	25
II.: Struktur und Eigenschaften von Pyrimido-[4,5-b]-[1,4]-	
thiazinen	27
II.1.: Massenspektroskopische Untersuchungen	27
II.2.: NMR-spektroskopische Charakterisierung der Pyrimido-	
thiazin-Derivate	30
II.3.: UV-spektroskopische Untersuchung zur Struktur der	
Pyrimido-thiazin-Derivate	45
II.4.: IR-Spektren von Pyrimido-thiazin-Derivaten	49
III.: Untersuchungen zur Stabilität von Pyrimidothiazin-Derivaten	51

III.1.: Massenspektroskopische Untersuchungen an Pyrrolo-	57
pyrimidinen	57
III.2.: NMR-spektroskopische Charakterisierung der Pyrrolo-	
pyrimidine	59
IV.: Redox-Reaktionen von Pyrimido-thiazin-Derivaten	63
IV.1.: Oxidationsreaktionen von Pyrimido-thiazin-Derivaten ..	65
IV.2.: ESR- und UV-spektroskopische Untersuchungen	66
IV.3.: Versuche zur Darstellung von Pyrimidothiazin-Sulfoxiden	72
IV.4.: Oxidative Dimerisierung von Pyrimido-thiazin-Derivaten	75
IV.5.: Reduktion von Pyrimidothiazin-Derivaten zu S-analogen	
von Tetrahydropteridinen	83
V.: Alkylierungsreaktionen an Pyrimido-thiazin-Derivaten	85
VI.: Eigenschaften und Reaktionen von Pteridin-analogen	
Pyrimido-thiazin-Derivaten	98
VII.: Zusammenfassung	106
<u>Praktischer Teil</u>	
Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils	110

THEORETISCHER TEIL

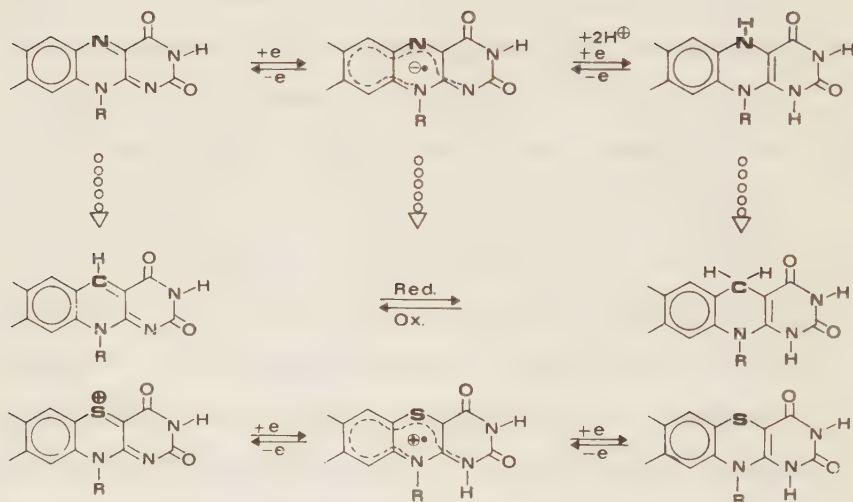
EINLEITUNG:

Durch Modifikation von Molekülstrukturen natürlich vorkommender Verbindungen wurden zahlreiche Substanzen mit interessanten biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften erhalten. Durch die Ergebnisse der Molekularbiologie und Molekularpharmakologie erlangte diese Methode der Arzneimittelfindung besondere Bedeutung, da sich aus der Aufklärung von Wirkungsmechanismen neue Anhaltspunkte für Beziehungen zwischen Struktur und biologischer Aktivität von Arzneimitteln ergeben.

Durch isosterischen Austausch von Atomen oder Substituenten in Substanzen, die für biologische Systeme essentiell sind, gelangt man zu interessanten Antimetaboliten bzw. zu Substanzen, die als Substrat-Analogue enzymatische Reaktionen beeinflussen. Auch für die Molekularbiologie haben solche Substanzen als Modell-Systeme zur Aufklärung funktional wichtiger Molekülstrukturen große Bedeutung erlangt, da mit ihnen "in vitro" und in "vivo" die Bedeutung einzelner Teilstrukturen von Molekülen für das biologische System ermittelt werden kann. Das gilt vor allem für solche Substanzklassen, die in redoxaktiven Enzymen vorkommen bzw. in ihren verschiedenen Redoxstufen eine unterschiedliche Bedeutung für den Stoffwechsel haben, z.B. für Flavine und Pteridine.

Durch Veränderung des Flavin-Systems in 5-Stellung erhält man Flavin-¹⁻⁵⁾ Analoge in verschiedenen Redoxstufen, deren Reaktionen nach Einbau als Coenzyme interessante Rückschlüsse auf die Bedeutung des Flavin-N(5)

und der Nachbar-Atome in Elektron- bzw. Substituenten-transfer-Reaktionen zulassen.



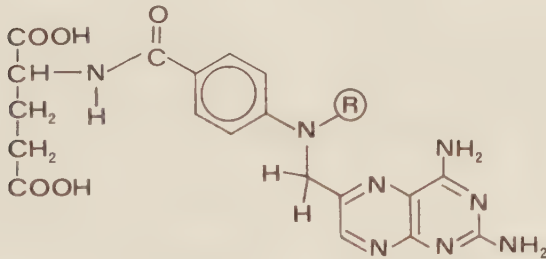
Im Falle der Deaza-Flavine wurde kürzlich nachgewiesen, daß auch enzymatisch aus der oxydierten Stufe das inzwischen dargestellte 5-Methylenanaloge Dihydroflavin entsteht.

Untersuchungen über die Eigenschaften von Schwefelanalogen Dihydroflavinen 1,2,5) haben gezeigt, daß diese Verbindungen in ihrem Redox-Verhalten und in Gruppen-transfer-Reaktionen große Ähnlichkeiten mit Flavinen zeigen, daß sie z.B. Flavosemichinon-Analogue Radikale bilden. 2)

Neben den Flavin-Derivaten sind für Redox-Enzyme vor allem Pteridine von Bedeutung, die auch die biogenetische Vorstufe der Flavine sind.

Auch in der Pteridin-Reihe sind zahlreiche Modifikationen des Pyrazin- und Pyrimidin-Ringsystems durchgeführt worden.

a.) Unter Erhaltung des Redox-Systems im Pyrazin-Teil wurden durch Einführung bzw. Variation von Substituenten Folsäure-Analoga dargestellt, die bei Leukämie wirksam sind:^{6,8-12)}

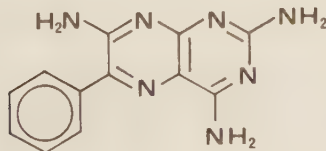


R = H : AMINOPTERIN

R = CH₃: METHOTREXAT

b.) Das Phenylsubstituierte Diamino-pteridin Triampteren besitzt diuretische Eigenschaften und beeinflusst den Purin-Stoffwechsel:⁷⁾

TRIAMPTEREN



Darüberhinaus wurden verschiedene Pteridin-Analoga dargestellt, die ein verändertes Pyrazin-System aufweisen, somit in ihrem Redox-Verhalten von den Pteridinen abweichen.

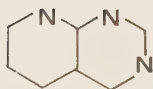
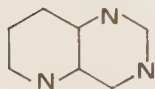
AZAPTERIDINE



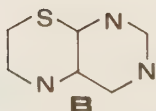
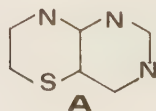
DEAZAPTERIDINE



PYRIDO-PYRIMIDINE

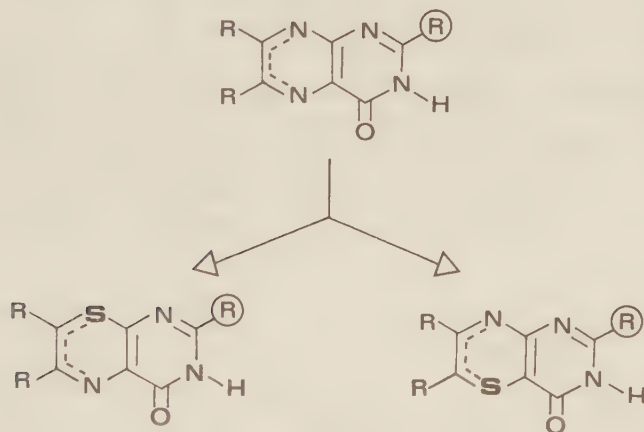


PYRIMIDO-THIAZINE



Obwohl einige Vertreter der Pyrimido-thiazine vom Typ **A** und **B** bekannt sind, wurden bisher noch keine Analogen von Lumazinen und

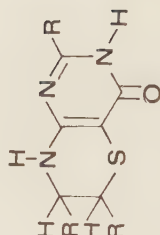
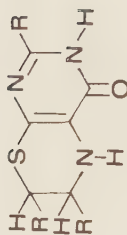
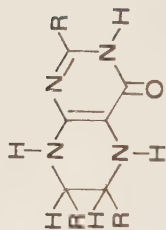
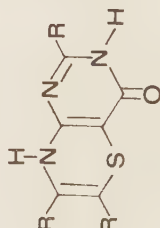
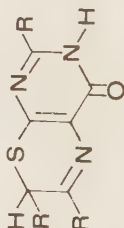
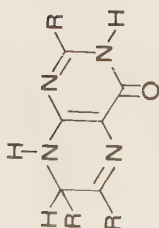
Pterinen dargestellt, in denen in 5- oder 8-Stellung ein N-Atom durch ein Schwefel-Atom ersetzt ist:



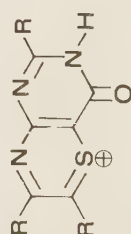
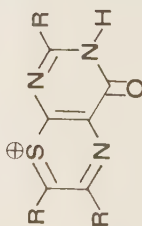
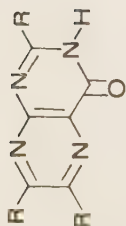
In Analogie zu den Flavin-Modifikationen müßten diese Verbindungen ein mit der mittleren Redox-Stufe der Pteridine, den Dihydropteridinen, vergleichbare Eigenschaften und Reaktionen zeigen und sowohl unter Oxydation in S-analoge Pteridine übergehen sowie sich zu Tetrahydropteridin-Analogen reduzieren lassen.

Aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit entsprechenden Pteridinen sollten diese Verbindungen für die Molekularanalyse der Pteridine sowie für die Molekularpharmakologie der Pteridin-Analogen Interesse besitzen: *)

*) Übersichtsartikel W. PFLEIDERER: Angew.Chem. 75,993 (1963)
sowie ²³⁻⁶²⁾ .

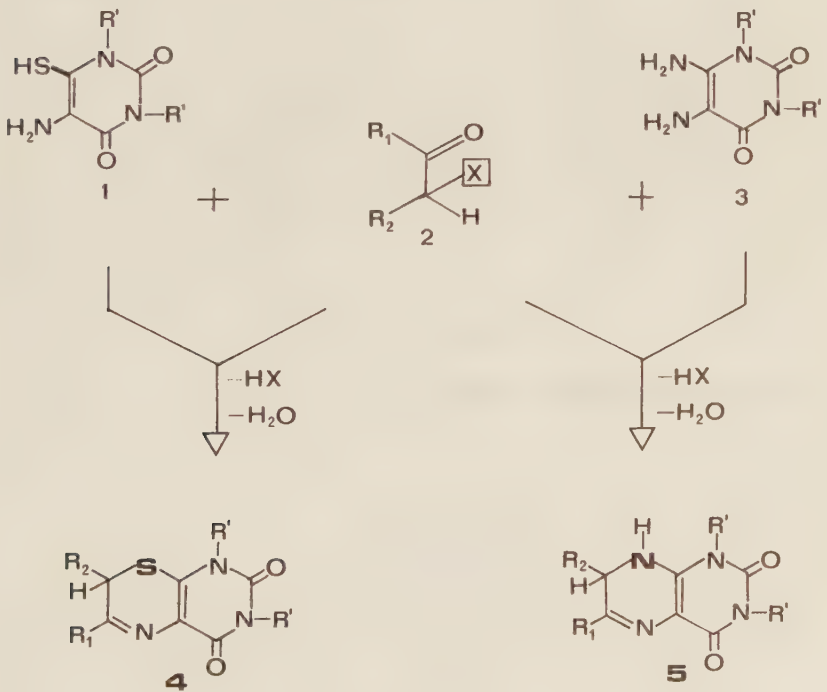
TETRAHYDRO-
PTERIDINDIHYDRO-
PTERIDIN

PTERIDIN



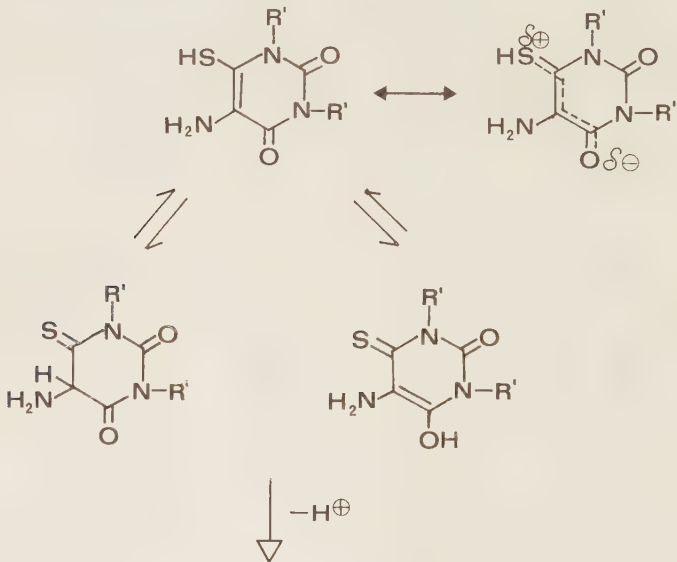
1.: Synthesen von Pyrimido-[4,5-b]-[1,4]-thiazinen

Pyrimidothiazin-Derivate vom allgemeinen Typ **4** sollten in Analogie zu den in der Reihe der Dihydropteridine (**5**) beschriebenen Synthesewegen zugänglich sein: ^{48, 58}) z.B. durch Umsetzung von α -Halogenketonen (**2**) mit 6-Thiouramil-Derivaten (**1**) anstelle der zu Dihydropteridinen (**5**) führenden Umsetzung mit Diaminopyrimidinen (**3**) :

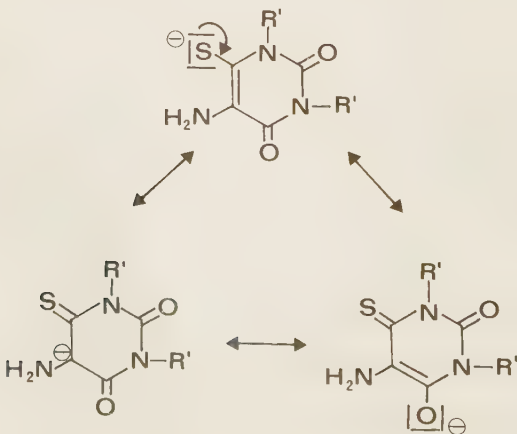


Um die Reaktivität des Thiouramils in Umsetzungen mit α -Halogenketonen abzuklären, wurden beide Komponenten unter verschiedenen Bedingungen zur Reaktion gebracht. Die Frage, ob ein nucleophiler Angriff primär von der

SH- oder von der NH_2 -Gruppe ausgeht, sollte sich am besten durch Variation der Umsetzungsbedingungen klären lassen, da für das 6-Thio-uramil folgende Strukturen zu diskutieren sind:



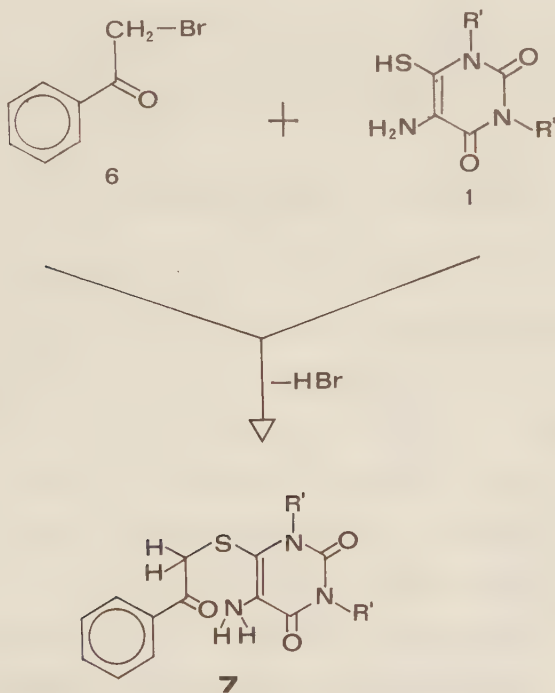
Mesomeriestabilisierung des Anions:



I.1.: Umsetzungen mit α -halogenierten Acetophenon-Derivaten

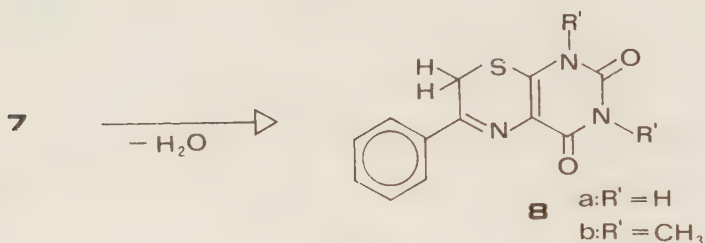
I.1.A.: Umsetzungen in Anwesenheit von Basen

In Anwesenheit von Basen bzw. bei Einsatz des Ammoniumsalzes von 6-Thiouramil ist das Anion der SH-Gruppe als nucleophiles Zentrum anzusehen, wobei z.B. als Zwischenstufe der Umsetzung von α -Bromacetophenon mit 6-Thiouramil ($R' = H$ bzw. $R' = CH_3$) das substituierte 6-Thiopyrimidin **7** zu formulieren wäre:



Ein solches Reaktionsprodukt war jedoch in keinem der untersuchten Fälle zu isolieren, vielmehr ist den Umsetzungsprodukten aus der Reaktion

von 6-Thiouramil mit α -Halogenacetophenonen die Struktur der Pyrimidothiazine **8 a** bzw. **8 b** zuzuschreiben:



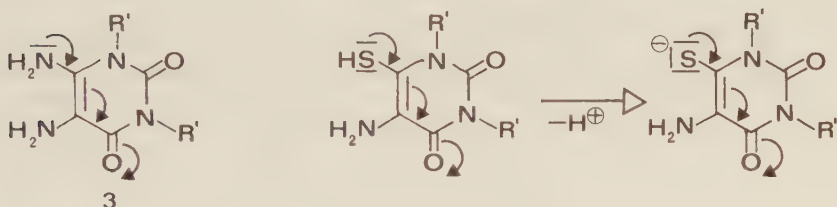
Diese Ergebnisse stimmen gut mit den aus der Reihe der Dihydropteridine bekannten Reaktionen überein, wo auch spontane Cyclisierung eintritt ⁶⁴⁾.

1.1.B.: Umsetzungen in schwach saurer Lösung

Auch im Äthanol (bzw. Methanol)-Wasser-Gemisch in Anwesenheit von Natriumacetalpuffer oder Basen (pH 6-7) wurde kein von der Reaktion A abweichender Reaktionsverlauf gefunden. Es zeigte sich also, daß bei den Umsetzungen mit Thiouramil hinsichtlich der Zwischenstufen im Vergleich zu den Pteridinsynthesen erwartungsgemäß ein anderer Verlauf der nucleophilen Substitution der α -Halogenverbindungen eintritt:

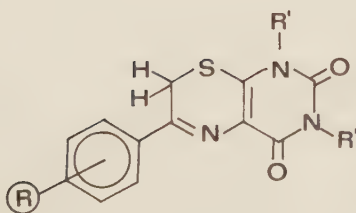
Dieser Reaktionsverlauf wird verständlich, wenn man den pH-Wert der Lösung berücksichtigt, der sich im Laufe der Reaktion einstellt: frei werden der Halogenwasserstoff acidifiziert das Reaktionsmedium bis auf pH-Werte von 3-3,5, so daß die zur Cyclisierung erforderliche Protonenkatalyse vorhanden ist. Während beim 5,6-Diaminopyrimidin (**3**) aufgrund der Mesomerie als vinyloges Säureamid eine Abschwächung der Nucleophilie an

der NH_2 -Gruppe eintritt ²³⁾, führt der gleiche Effekt bei den 6-SH-Pyrimidinen zur Acidifizierung der SH-Gruppe und schließlich zur Ausbildung eines mesomeriestabilisierenden Anions:

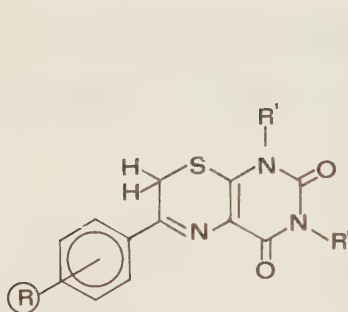


Daher ist die NH_2 -Gruppe in 5-Stellung bei Diaminopyrimidinen bevorzugter Angriffsort in Umsetzungen mit elektrophilen Reagentien, während bei 6-SH-Pyrimidinen die Mercaptogruppe das reaktionsfähigere nucleophile Zentrum ist.

Analog zum Reaktionsprodukt **8 a** bzw. **8 b** wurden Umsetzungen mit verschiedenen kernsubstituierten α -Halogenacetophenon-Derivaten durchgeführt. In guten Ausbeuten wurden die Verbindungen **8 c - r** dargestellt:



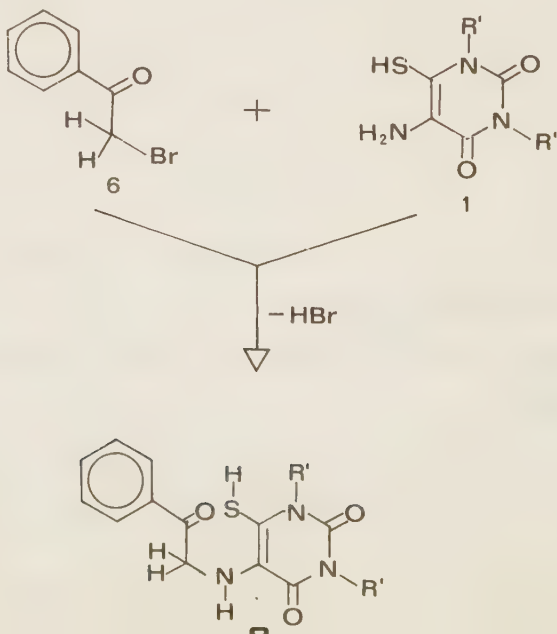
Nr.	R'	(R)
8 c	-H	-p-C ₆ H ₄ -Br
8 d	-CH ₃	-p-C ₆ H ₄ -Br
8 e	-H	-p-C ₆ H ₄ -CH ₃
8 f	-CH ₃	-p-C ₆ H ₄ -CH ₃
8 g	-H	-m-C ₆ H ₃ -(OCH ₃) ₂
8 h	-CH ₃	-m-C ₆ H ₃ -(OCH ₃) ₂
8 i	-H	-m-C ₆ H ₄ -OCH ₃
8 k	-CH ₃	-m-C ₆ H ₄ -OCH ₃



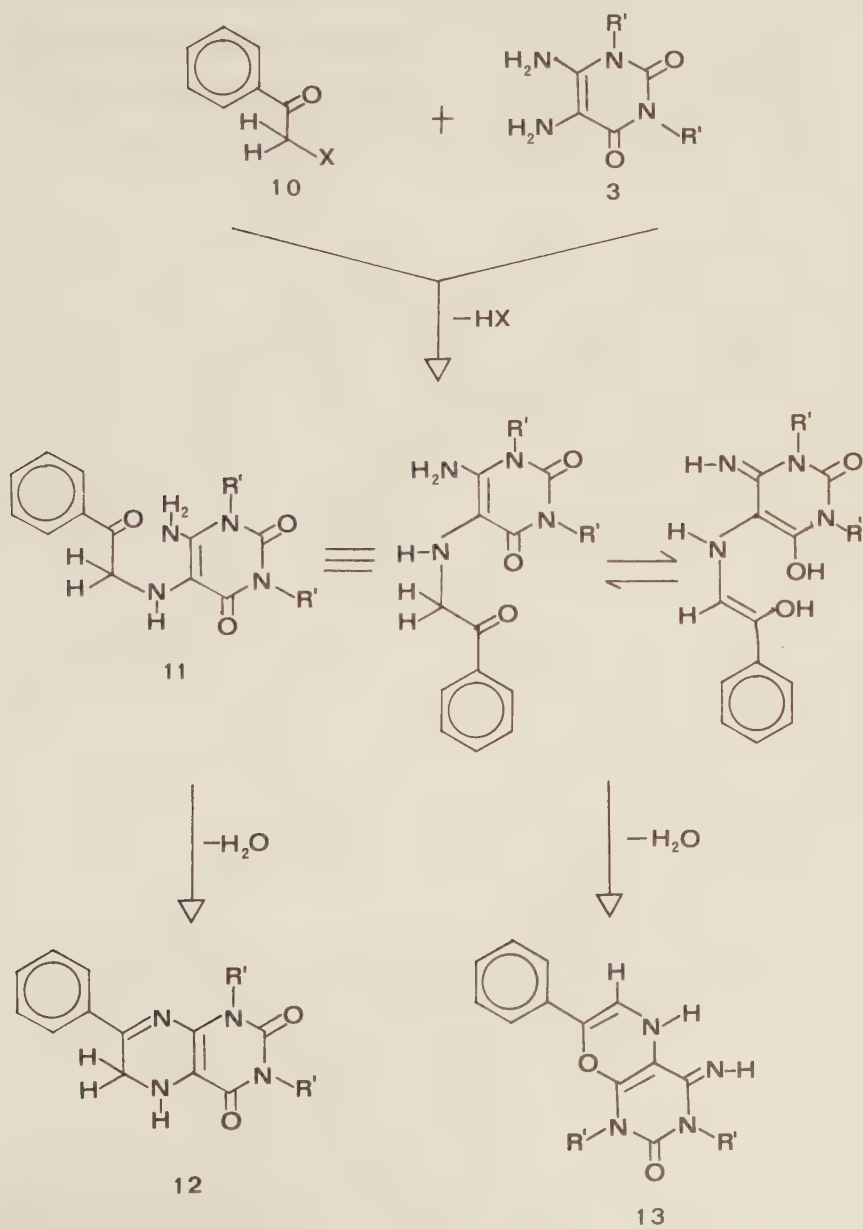
Nr.	R'	(R)
8 l	-H	-p-C ₆ H ₄ -OCH ₃
8 m	-CH ₃	-p-C ₆ H ₄ -OCH ₃
8 n	-H	-o-C ₆ H ₄ -OCH ₃
8 o	-CH ₃	-o-C ₆ H ₄ -OCH ₃
8 p	-H	-p-C ₆ H ₄ -NO ₂
8 r	-CH ₃	-p-C ₆ H ₄ -NO ₂

I.1.C.: Umsetzungen in Dimethylformamid

Unter veränderten Bedingungen, z.B. in DMFA als Lösungsmittel war grundsätzlich auch ein anderes Verhalten des Thiouramils in Erwägung zu ziehen: als Konkurrenz-Nucleophiles könnte bei einer Basenkatalyse auch die NH₂-Gruppe zunächst mit dem α-Halogenketon reagieren, was zur isomeren Zwischenstufe **9** führen würde:

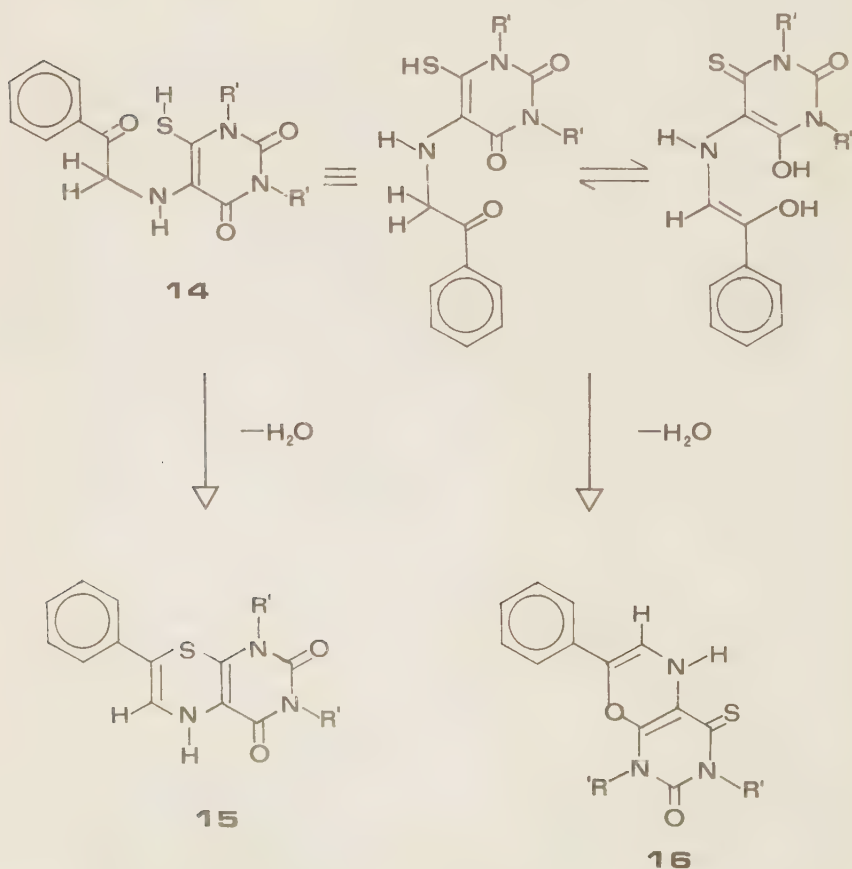


Eine ähnliche Reaktion in der Dihydropteridin-Reihe ist von PFLEIDERER und WOOD ⁶³⁾ beschrieben worden.



Hier greift das α -Halogenketon zunächst an der nucleophileren NH_2 -Gruppe in 5-Stellung an. Die Cyclisierung von **11** führt dann sowohl zu Dihydropteridin-Derivaten (**12**), als auch zu Pyrimido-oxazinen (**13**).

In Analogie zu diesen Reaktionen müßten aus der isomeren Zwischenstufe **14** sowohl Pyrimidothiazin-Derivate vom Typ **15** als auch Pyrimido-oxazine vom Typ **16** entstehen:

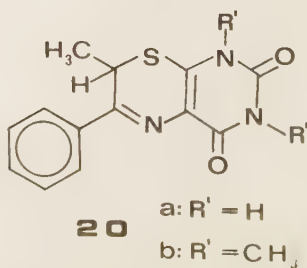
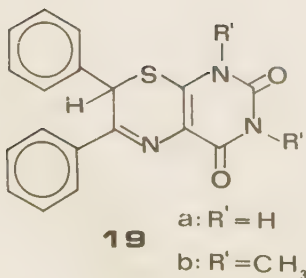
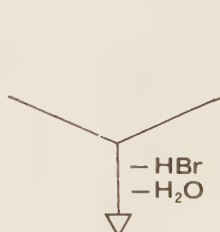
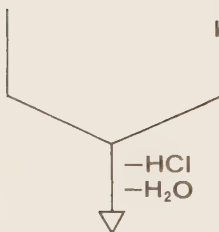
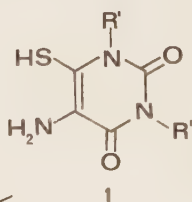
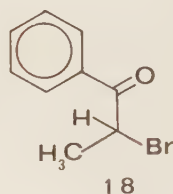
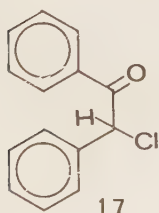


Beim mehrstündigen Erhitzen von **1** und **10** in Dimethylformamid bei 70-80°C erhielten wir jedoch Substanzen, deren spektrale Eigenschaften und Elementaranalysen nicht mit einer Struktur **15** bzw. **16** übereinstimmten, sondern eindeutig auf die Struktur der unter anderen Bedingungen dargestellten Pyrimidothiazin-Derivate **8** hinwiesen.

1.2.: Umsetzungen mit β -substituierten α -Halogenketonen

1.2.1.: Umsetzungen mit Desylchlorid und α -Brompropiophenon⁶⁵⁾

In der beschriebenen Weise wurde versucht, durch Umsetzung von β -substituierten α -Halogenketonen mit 6-Thiouramil 6,7-di-substituierte Verbindungen vom Typ **19** und **20** darzustellen, was im Falle von Desylchlorid (**17**) und α -Brompropiophenon (**18**) in guter Ausbeute gelang.

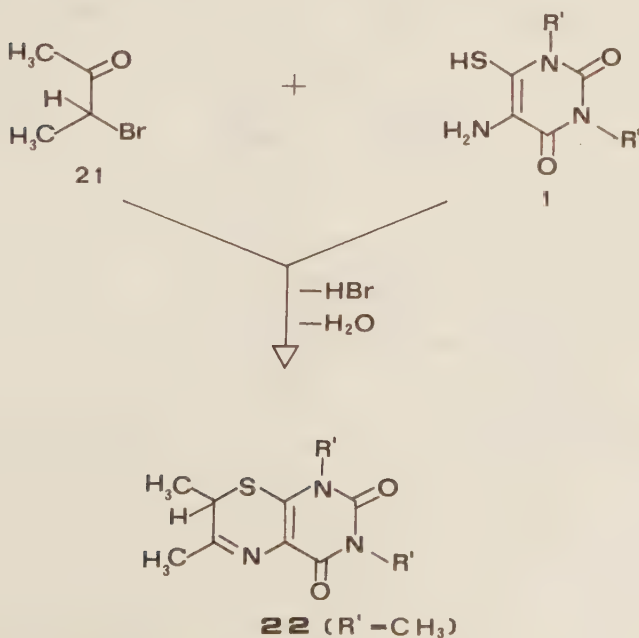


Die hierbei erhaltenen Verbindungen sind hinreichend stabil und zeigen mit den mono-substituierten Verbindungen vergleichbare Eigenschaften.

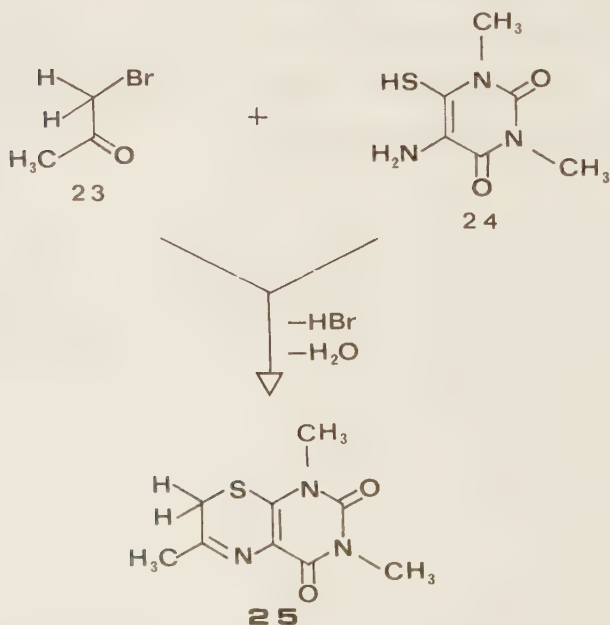
1.2.2.: Umsetzungen mit aliphatischen α -Halogenketonen

In allen bisher beschriebenen Fällen wurden α -Halogenketone zur Reaktion gebracht, die aus aromatischen Ketonen dargestellt worden waren. Uns interessierte auch die Reaktivität und das Verhalten aliphatischer Keton-Derivate unter den gleichen Reaktionsbedingungen. Wie wir fanden, unterscheiden sich aliphatische und aromatische Keton-Derivate auffällig in ihren Umsetzungen mit 6-Thiouramil **1** :

Das Reaktionsprodukt **22** aus α -Bromaethyl-methyl-keton (**21**) erwies sich als außerordentlich instabile Substanz, deren Isolierung und Reinigung Schwierigkeiten bereitete.



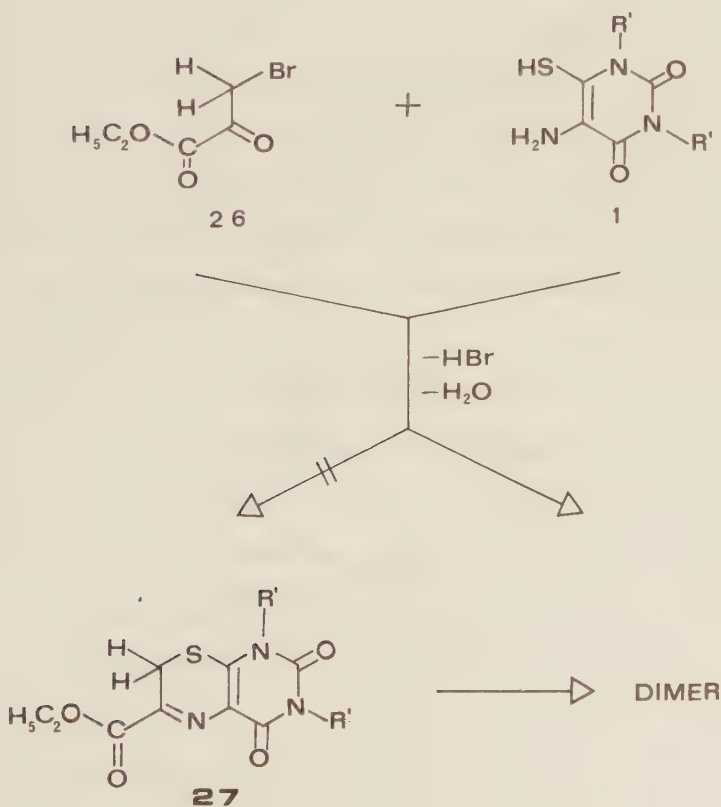
Bei der Umsetzung von 1,3-Dimethyl-6-thiouramil(24) mit Bromaceton(23) in Aethanol/Wasser/Natriumacetatpuffer oder in Dimethylformamid erhielten wir eine braune Substanz, die sich bei allen Aufarbeitungsversuchen zer= setzte. Aufgrund der Massenspektren, die eine ähnliche Fragmentierung wie andere Pyrimidothiazine zeigen, haben wir dieser Verbindung die Struktur eines 1,3-Dimethyl-6-methyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thia= zins zugeordnet.(25)



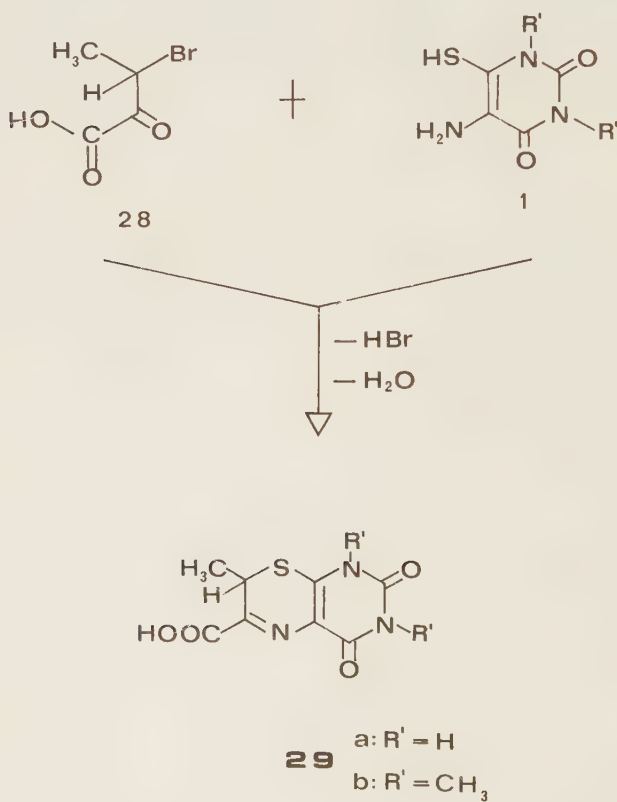
1.2.3.: Umsetzungen mit β -Halogen- α -ketosäure-Derivaten

Bei der Umsetzung von α -Keto- β -halogen-carbonsäure-Derivaten mit 6-Thiouramil **1** wurde kein einheitlicher Reaktionsablauf beobachtet:

Als Reaktionsprodukt von Brombrenztraubensäureaethylester (**26**) konnte unter verschiedenen Bedingungen eine Substanz isoliert werden, deren spektrale Eigenschaften auf das Vorliegen einer dimeren Verbindung hinwiesen (s.u.).



Aus der Umsetzung mit 3-Brom-2-oxo-buttersäure **28** isolierten wir ein Reaktionsprodukt, dessen Eigenschaften auf das Vorliegen der Carbonsäure **29** hindeuteten:



II.: Struktur und Eigenschaften von Pyrimido [4,5-b][1,4]thiazinen

Die Struktur der dargestellten Pyrimido-thiazin-Derivate vom Typ **8,19 u.20** wurden durch Elementaranalysen und massenspektroskopische Untersuchungen ermittelt. Mit Hilfe von NMR-, UV- und IR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgte eine genauere Charakterisierung ihrer Moleküleigenschaften. Alle spektroskopisch erhaltenen Parameter wurden mit denen entsprechend substituierter Dihydropteridine verglichen.

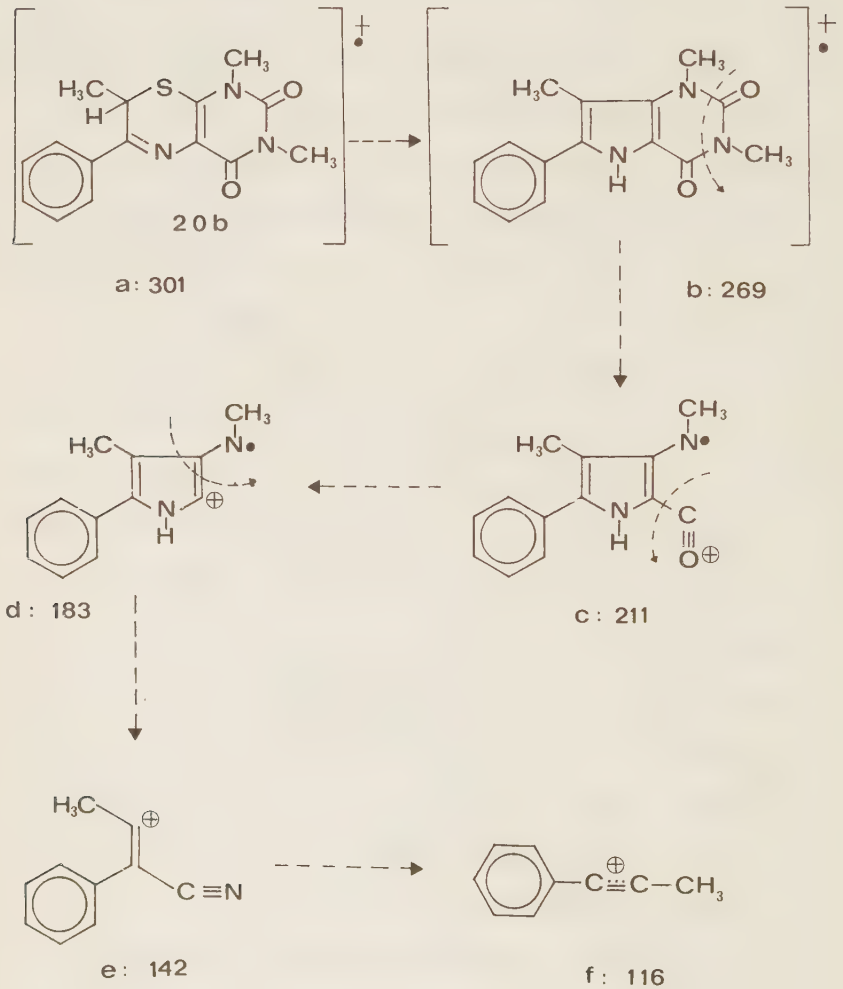
II.1.: Massenspektroskopische Untersuchungen

Einen Beweis für das Vorliegen einer Pyrimidothiazin-Struktur lieferte die Elementaranalyse im Zusammenhang mit dem massenspektroskopisch ermittelten Molekulargewicht. Bei allen Verbindungen wurde ein für Ketopyrimidin-Derivate charakteristischer Fragmentierungsmechanismus gefunden.⁶⁷⁻⁷⁰⁾

Besonders auffallend war, daß daneben alle Verbindungen thermisch sehr leicht unter Schwefel-Abspaltung in die entsprechenden M-32-Fragmente übergingen. Allgemein läßt sich dies massenspektroskopische Verhalten von Pyrimidothiazin-Derivaten durch folgenden Mechanismus beschreiben:

1. Abspaltung von Schwefel aus dem Molekülion
2. Fragmentierung des Pyrimidin-Ringes unter Abspaltung von
 - a.) Cyanat-Ionen
 - b.) Decarbonylierung
 - c.) Desaminierung

Beispiel für die Fragmentierung von Pyrimido-thiazin-Derivaten:



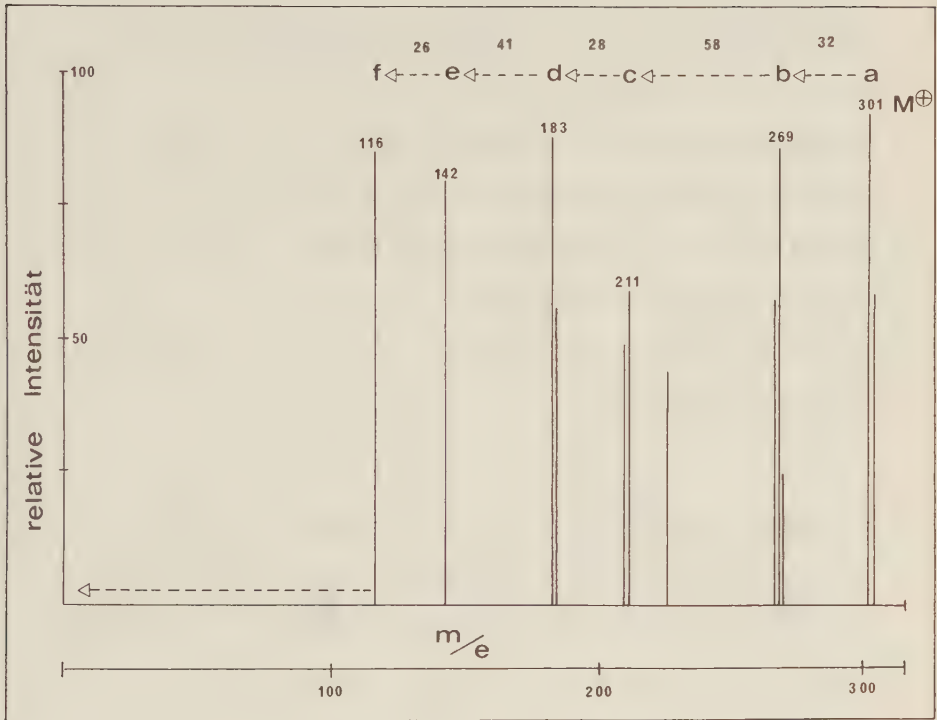
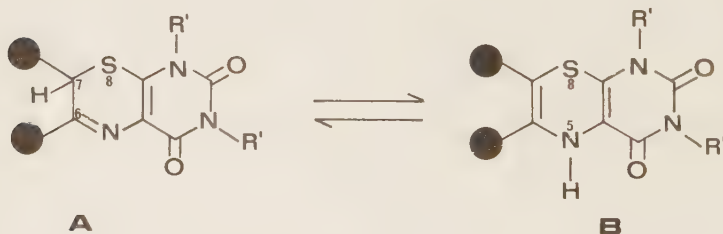


Abb.: 1 Massenspektrum von 20b

II.2.: NMR-spektroskopische Charakterisierung der Pyrimido- thiazin-Derivate

Eine genaue Charakterisierung der zuvor beschriebenen Strukturen erwarteten wir von den NMR-Spektren dieser Verbindungen. Grundsätzlich waren zwei tautomere Strukturen zu erwarten, die sich im NMR-Spektrum eindeutig voneinander unterscheiden mußten: entweder eine ENAMIN-Struktur -B-, die mit der 5,8-Dihydrostruktur von Dihydroflavinen vergleichbar wäre, oder eine IMIN-Struktur -A-, die mit der 7,8-Dihydro-Struktur der ausführlich untersuchten analogen Dihydrolumazinen^{23,64} übereinstimmen müßte:



Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal der Strukturen A und B im NMR sollte beim Vorliegen der Verbindung A das Auftreten des Protons am C-7 als Singulett sein, während es in der Verbindung B fehlen und dafür ein durch Deuteriumoxid austauschbares NH-Proton auftreten müßte. Weiterhin war aufgrund der unterschiedlichen Beteiligung des Aromaten an der Mesomerie einer Benzalimin-Struktur im Vergleich zu einer Phenyl-substituierten Enamin-Struktur mit Unterschieden in der Multipllett-Struktur der aromatischen Protonen zu rechnen.

Die NMR-Spektren der Pyrimidothiazin-Derivate **8,19 u. 20** zeigen eindeutig, daß diese Verbindungen in der 7,8-Dihydro-Struktur vorliegen (Tabelle I und II) und daß keine tautomeren 5,8-Dihydro-Strukturen beteiligt sind.

Wie aus Abb. 2 zu ersehen ist, läßt sich die Gesamtprotonenzahl mit neun bestimmen. Die beiden Signale bei $\delta = 11,2$ bzw. $\delta = 11,6$ ppm können den beiden NH-Protonen zugeordnet werden, da sie nach Einwirkung von D_2O verschwinden, wobei das NH-1 aufgrund seiner doppelten Säureamid-Struktur im tieferen Feld erscheint. Die Protonen der Methylengruppe -3 erscheinen als Singulett bei $\delta = 4,0$ ppm, während die Signale der aromatischen Protonen als zweifaches Multiplett im Verhältnis 2:3 bei $\delta = 7,5-8,2$ ppm auftreten. Diese Form der Aromataufspaltung zeigte sich bei allen Pyrimidothiazin-Derivaten, die am C-6 einen unsubstituierten Phenylring als Substituenten aufweisen (**8 a, b, 19 a, b und 20 a, b**). Der Grund für das separate Auftreten zweier aromatischer Protonen kann als weiterer Beweis für das Vorliegen einer Benzalimin-Struktur dieser Verbindungen gewertet werden.

Wenn die Annahme richtig sein sollte, daß unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen ausschließlich Pyrimidothiazin-Derivate in der 7,8-Dihydroform entstehen, dann mußten für die Methylengruppe der Verbindungen **8 a-r** ähnliche δ -Werte auftreten. Wie die Tabelle II (s.S. 34) zeigt, trifft diese Annahme bei Verwendung des gleichen Lösungsmittels auch zu.

Die Einführung eines Phenyl- oder eines Methyl-Substituenten am C-7,

wie es in den Verbindungen **19 a,b** und **20 a,b** der Fall ist, bestätigte die Struktur in der 7,8-Dihydroform:

Die Abb. **4** zeigt eine Aufspaltung der aromatischen Protonen bei

$\delta = 7,25-8,1$ ppm im Verhältnis 2:3:5. Der Phenyl-Substituent am C-7 erscheint dabei als Singulett bei $\delta = 7,25$ ppm, während die aromatischen Protonen am C-6 wie bei den Verbindungen **8** und **20** als zweifaches Multiplett im Verhältnis 2:3 bei $\delta = 7,4-8,1$ ppm auftreten. Diese Aufspaltung der aromatischen Protonen spricht für das Vorliegen einer Benzalimin-Struktur. Der Phenyl-Substituent am C-7 bewirkt dabei als Elektronenacceptor die starke Verschiebung des H-Protons ins tiefere Feld ($\delta = 6,3$ ppm).

Es erscheint die Methylen-Gruppe in DMSO als Lösungsmittel bei allen Verbindungen im Bereich von $\delta = 3,8-4,0$ ppm. Die Unterschiede in der chemischen Verschiebung (maximal 0,2 ppm) beruhen auf Substituenteneffekten der am Aromaten befindlichen funktionellen Gruppen, wie z.B. der Methoxy-Gruppen, die durch ihren positiven m-Effekt eine Verschiebung der CH_2 -Protonen ins höhere Feld bewirken.

Bei der Aufnahme der NMR-Spektren in Trifluoressigsäure wird dagegen, wie aus Tabelle **II** (s.S. 34) ersichtlich wird, eine starke Verschiebung der Methylen-Gruppe um durchschnittlich 0,8 ppm ins tiefere Feld beobachtet. Gleichzeitig kommt es zu einem Verschmelzen der Signale der aufgespaltenen aromatischen Protonen zu einem Multiplett, im Extremfalle sogar zu einem Singulett. Dieser Effekt kann nur darauf beruhen, daß in der protonierten Form der Benzalimin-Struktur eine stärkere Einbeziehung

des Aromaten in die Mesomerie des Thiazin-Systems erfolgt, was sich auch besonders deutlich in der Veränderung des Chromophors widerspiegelt (s.u.). Auch die N-CH_3 , O-CH_3 bzw. C-CH_3 -Protonen erfahren eine Verschiebung um ca. 0,3 ppm ins tiefere Feld. Dieser Umstand zeigt deutlich die Abhängigkeit der Protonensignale vom Lösungsmittel.

Tabelle.: I δ -Werte der Verbindungen **19 a,b** und **20 a,b**

Nr.	Lösungsmittel	-NH	Aromat	-CH	-N-CH ₃	-C-CH ₃
19 a	DMSO	11,5/11,2	10H 2:3:5	6,0 s		
		s	7,3-7,9 m			
	CF ₃ COOH		7,5-8,2 m	6,32 s		
19 b	CDCl ₃		10H 2:3:5	5,5 s	3,42 s	
			7,0-7,6 m			
	DMSO		7,3-8,1 m	6,3 s	3,35/3,26	
	CF ₃ COOH		7,48-8,2 m	6,38 s	3,74/3,54	
20 a	DMSO	11,5/11,2	5H 2:3	4,8 q		1,36 d
		s	7,5-8,2 m			
	CF ₃ COOH		7,64-8,2 m	5,2 q		1,94 d
20 b	CDCl ₃		5H 2:3	4,5 q	3,52/3,48	1,42 d
			7,5-8,0 m		s	
	DMSO		7,4-8,1 m	4,9 q	3,45/3,25	1,3 d
	CF ₃ COOH		7,4-7,9 m	5,0 q	3,5/3,3	1,6 d

Tabelle.: II δ -Werte der Verbindungen 8 a-f

Nr.	Lösungsmittel	-NH	Aromat	-CH ₂	-N-CH ₃	-C-CH ₃
8 a	DMSO	11,6/11,2	5H	4,0 s		
		s	7,4-8,16 m			
	CF ₃ COOH		7,18-7,84 m	4,6 s		
8 b	CDCl ₃		5H	3,8 s	3,52/3,46	
			7,3-8,1 m		s	
	CF ₃ COOH		7,7-8,2 m	4,8 s	3,8/3,6	
8 c	DMSO	11,5/11,1	4H	4,0 s		
		s	7,6-8,05 m			
	CF ₃ COOH		8,0 s	4,8 s		
8 d	CDCl ₃		4H	3,75 s	3,52/3,46	
			7,42-7,78 m		s	
	DMSO		7,55-8,0 m	4,0 s	3,42/3,24	
8 e	DMSO	11,1/10,8	4H AX' BX'	3,9 s		2,35 s
		s	7,1-7,9			
	CF ₃ COOH		7,4-8,04	4,7 s		2,6 s
8 f	CDCl ₃		4H AX' BX'	3,8 s	3,52/3,42	2,42 s
			7,2-7,9		s	
	CF ₃ COOH		7,54-8,16	4,8 s	3,8/3,6	2,6 s

Tabelle.: II δ -Werte der Verbindungen 8 g-m

Nr.	Lösungsmittel	-NH	Aromat	-CH ₂	-O-CH ₃	-N-CH ₃
8 g	DMSO	11,6/11,2	3H	3,8 s	3,8/3,75	
		s	7,1 s		s	
	Pyr.-D ₅	12,2/11,8	6,9 s	3,85 s	3,68/3,58	
8 h	DMSO		3H	3,9 s	3,9/3,8	3,46/3,3
			7,18 s		s	s
	CDCl ₃		6,9-7,3 m	3,8 s	3,78 s	3,5/3,44
	CF ₃ COOH		7,3-7,7 m	4,8 s	4,34/4,0	3,74/3,6
8 i	DMSO	11,1/10,8	4H AX' BX'	3,9 s	3,8 s	
		s	6,88-7,92			
	CF ₃ COOH		7,1-8,2	4,62 s	4,02 s	
8 k	CDCl ₃		4H AX' BX'	3,75 s	3,88 s	3,5/3,42
			6,88-8,0			s
	CF ₃ COOH		7,0-8,2	4,6 s	4,0 s	3,6/3,34
8 l	DMSO	11,2/10,8	4H AX' BX'	4,0 s	3,85 s	
		s	7,0-7,7			
	CF ₃ COOH		7,7 s	4,8 s	4,02 s	
8 m	CDCl ₃		4H AX' BX'	3,8 s	3,86 s	3,52/3,42
			6,95-7,34			s
	CF ₃ COOH		7,7 s	4,8 s	4,05 s	3,8/3,6

Tabelle.: II δ -Werte der Verbindungen 8 n - r

Nr.	Lösungsmittel	-NH	Aromat	-CH ₂	-O-CH ₃	-N-CH ₃
8 n	DMSO	11,5/11,2	4H AX'BX'	3,84 s	3,8 s	
		s	6,9-7,6			
	CF ₃ COOH		7,4-8,2	4,8 s	4,38 s	
8 o	CDCl ₃		4H AX'BX'	3,8 s	3,82 s	3,5/3,42
			6,9-7,36			s
	CF ₃ COOH		7,3-7,7	4,8 s	4,12 s	3,6/3,4
8 r	CF ₃ COOH		4H 8,3-8,7	4,9 s		3,88/3,68

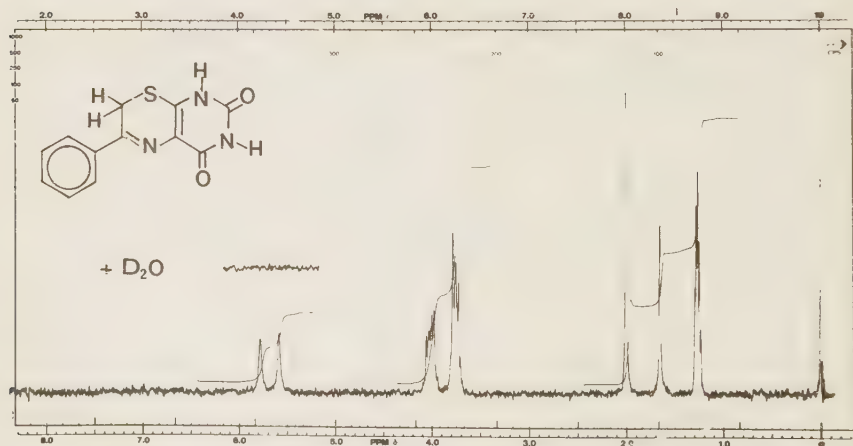


Abb.: 2 NMR-Spektrum von 8 a gemessen in DMSO (Reg.Ber.1000)

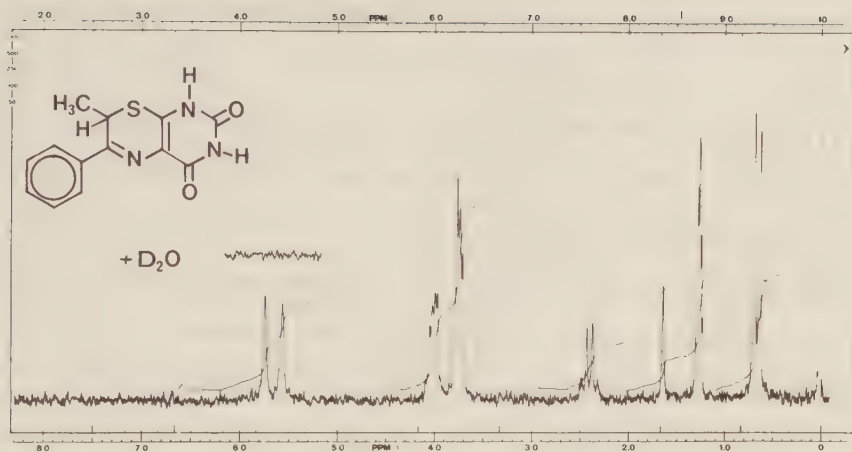


Abb.: 3 NMR-Spektrum von **20 a** gemessen in DMSO (Reg.Ber.1000)

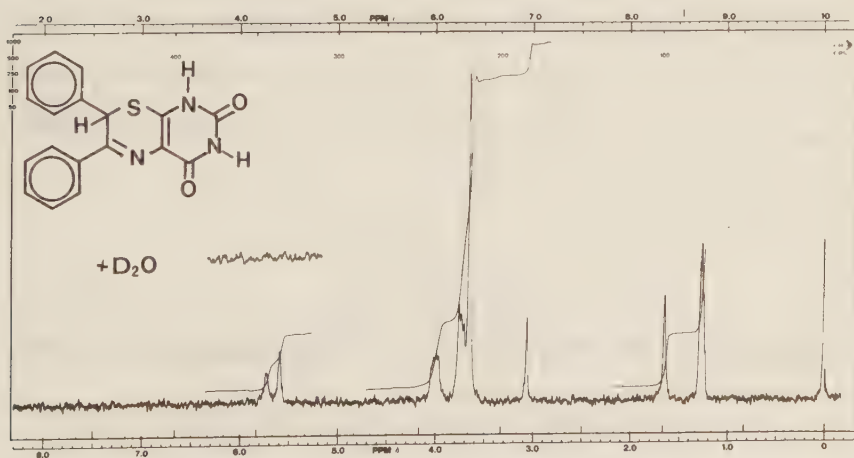
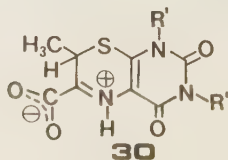
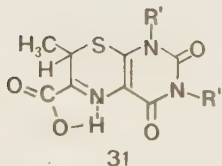
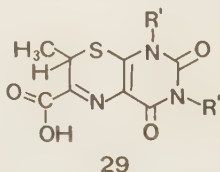


Abb.: 4 NMR-Spektrum von **19 a** gemessen in DMSO (Reg.Ber.1000)

Eine genauere Charakterisierung durch NMR-Spektren gelang bei den dargestellten aliphatisch substituierten Pyrimidothiazinen nur in Ausnahmefällen.

Bei der 6,7-Dimethylverbindung **22** war der paramagnetische Anteil nach dem Lösen in DMSO u.a. schon so groß, daß keine Aufnahme eines NMR-Spektrums mehr erfolgen konnte.

Von hinreichender Stabilität war nur die Pyrimidothiazin-6-carbonsäure **29**, die sich jedoch sehr schlecht in gebräuchlichen deuterierten Lösungsmitteln löst. Das DMSO- d_6 -Spektrum zeigt für die CH_3 -Gruppe am C(7) ein Dublett bei $\delta = 1,13$ ppm, für $N-CH_3$ jeweils ein 3-Protonen-Singulett bei $\delta = 3,25$ ppm und $\delta = 3,53$ ppm, sowie für das H am C(7) ein Quartett bei $\delta = 4,8$ ppm. Ein H für die $-COOH$ -Gruppe wird nicht registriert, so daß keine Zuordnung zu einer der drei möglichen Strukturen **29**, **30** oder **31** möglich war. Wir haben daher ein NMR-Spektrum in $AsCl_3$ aufgenommen. Wie aus Abb. 6 ersichtlich ist, wird ein breites Signal bei $\delta = 9,5$ ppm registriert, was das Vorliegen der Zwitterionen-Struktur **30** wahrscheinlich macht:



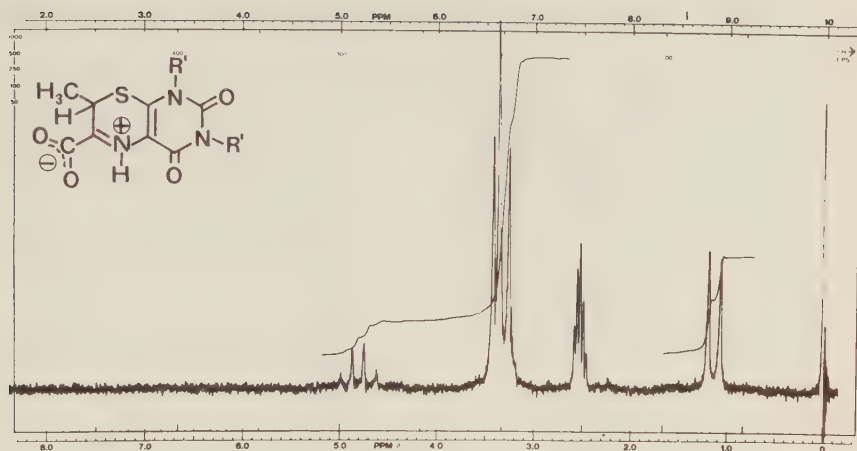


Abb.: 5 NMR-Spektrum von **30** gemessen in DMSO

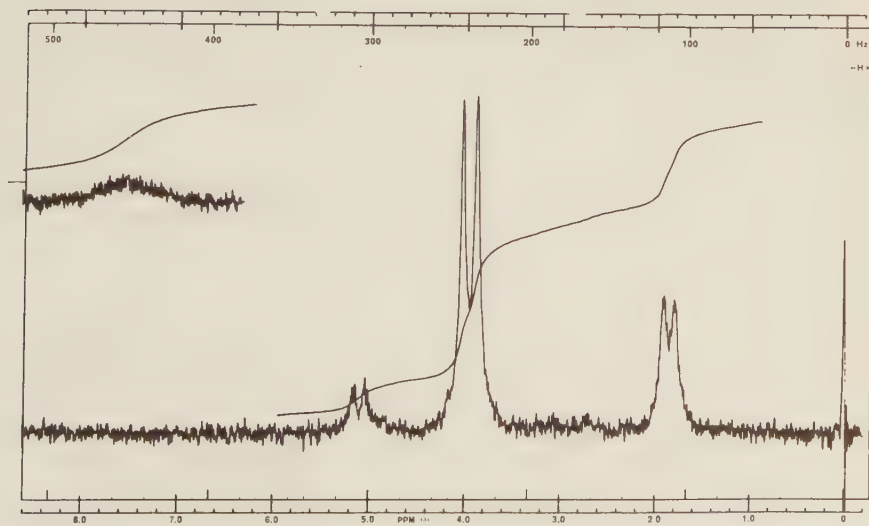
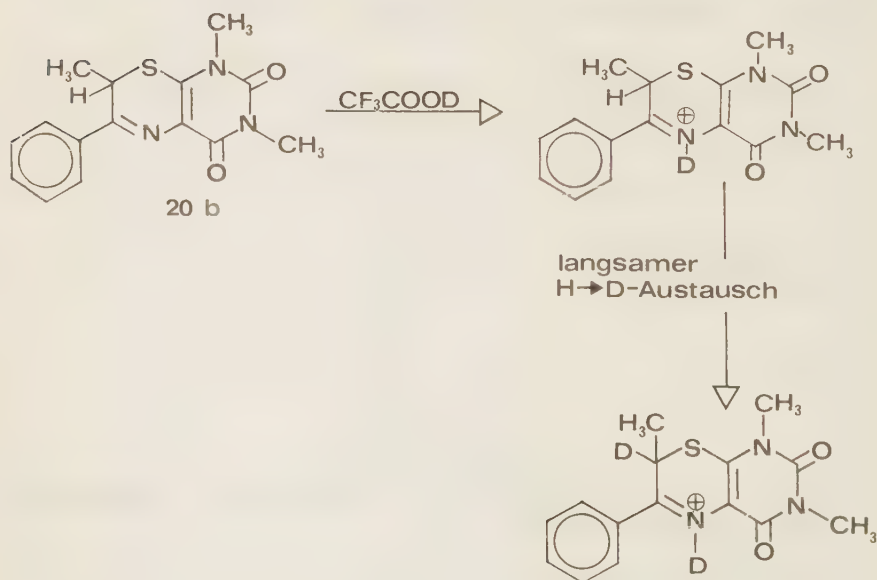


Abb.: 6 NMR-Spektrum von **30** gemessen in AsCl₃

Eine weitere NMR-spektroskopische Bestätigung der 7,8-Dihydrostruktur **4** ließ sich durch Deuterierungsversuche in CF_3COOD erhalten. Besonders gut läßt sich die Kinetik des Austausches am C-7 bei der C-7-Methylverbindung verfolgen: nach mehrstündigem Stehen wird das Verschwinden des Quartetts bei $\delta = 5,34$ ppm und das Auftreten eines Singuletts anstelle des Dubletts bei $\delta = 1,95$ ppm beobachtet und nach 10 Stunden ist dieser Austausch vollständig. In Abb. **7** sind die Kationenspektren von **20 b** in CF_3COOH und CF_3COOD wiedergegeben:



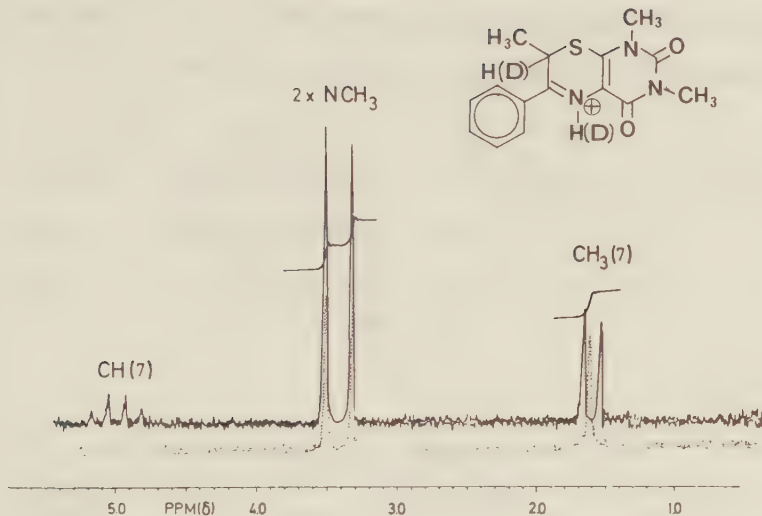


Abb.: **7** NMR-Spektrum von **20 b** gemessen in CF₃COOH u. CF₃COOD

Aus diesen Untersuchungen lassen sich Rückschlüsse auf den Mechanismus der Bildung der Pyrimidothiazin-Derivate ziehen:

Bei der Kondensation von Thiouramil-Derivaten mit α-Halogenketonen in DMFA als Lösungsmittel werden gegen Ende der Reaktion pH-Werte im Bereich von 3,0 erreicht, die auf das Vorliegen der Kationen vom Typ

32 schließen lassen. Die Neutralisation dieser Kationen könnte zu

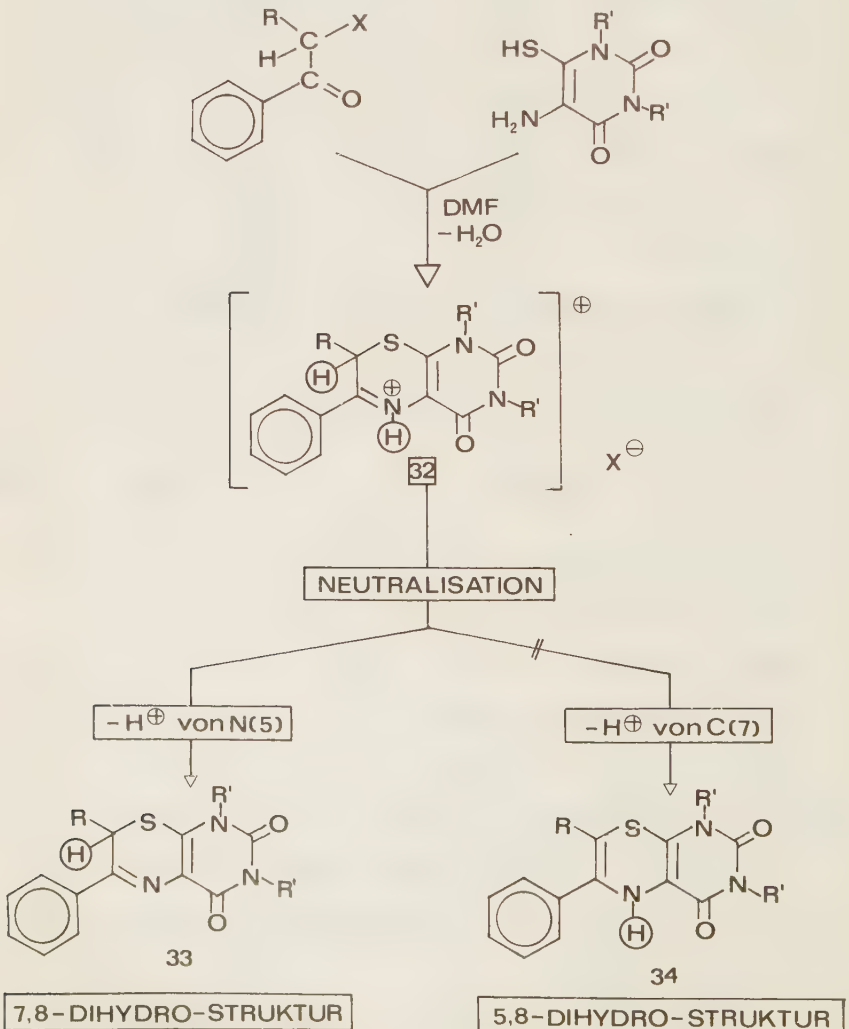
zwei verschiedenen tautomeren Produkten führen: (**33** bzw. **34**)

a.) zu Verbindungen in der 5,8-Dihydrostruktur **34**, wenn Deprotonierung am C(7) erfolgen würde oder

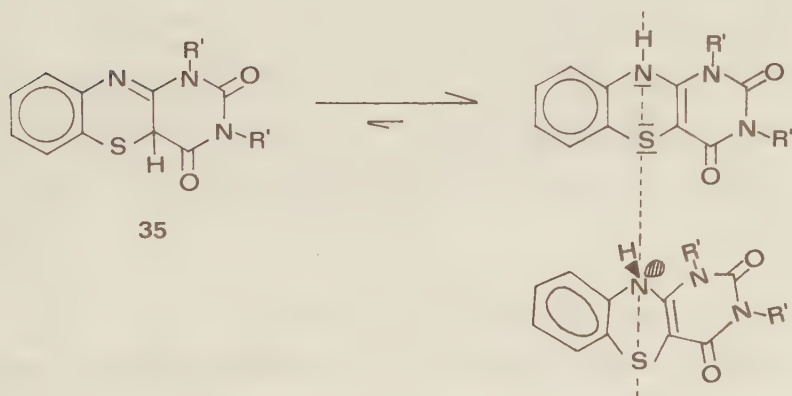
b.) zum tautomeren 7,8-Dihydro-pyrimidothiazin-Derivat **33** bei De-

protonierung am N(5).

Der Deuterierungsversuch in CF_3COOD zeigt, daß der $\text{H} \rightarrow \text{D}$ -Austausch am C(7) langsam erfolgt, woraus sich ableiten läßt, daß die Neutralisation des Kations zur 7,8-Dihydroverbindung bevorzugt stattfindet:

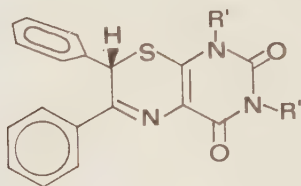


Diese kinetische Stabilität der 7,8-Dihydro-Verbindungen läßt sich dadurch erklären, daß die 5,8-Dihydrostruktur "antiaromatischen" Charakter besitzt und erst dann von hinreichender Stabilität ist, wenn weitere Aromaten an das 1,4-Thiazin-System annelliert sind, wie im Pyrimido-benzothiazin-Derivat **35** und im Phenothiazin. Auch hier kommt es nicht zu einer cyclischen Resonanz eines 8π -Systems: diese Systeme weichen dem "antiaromatischen" Zustand durch Faltung in der S-N-Achse aus und sind daher in der zur 5,8-Dihydroform analogen Struktur stabil:⁵⁾

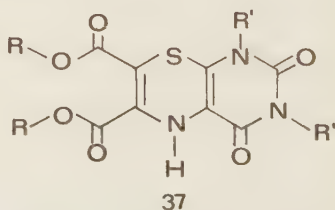
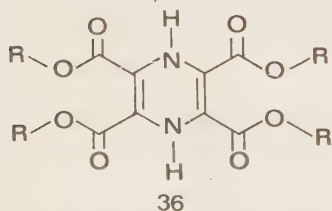


Der resonanzstabilisierende Einfluß der Phenylsubstituenten am C(6) und C(7) in Verbindungen vom Typ **19** kommt nicht in gleicher Weise zum Tragen wie bei der Anellierung eines Aromaten. Wie die NMR-Spektren dieser Verbindungen zeigen, ist nur der in der Benzalimin-Resonanz stehen=

de Aromat in der Ebene des Thiazin-Systems, während am tetraedrischen C(7) nur eine axiale Anordnung des Phenylsubstituenten möglich ist:



Eine Stabilisierung der 5,8-Dihydrostruktur bei vergleichbaren Pyrazin-Derivaten⁶⁶⁾ (z.B. **36**) erfolgt durch symmetrische Substituenten wie $R=COOR$, bei denen auch aus sterischen Gründen die Möglichkeit zur Aufhebung der cyclischen Resonanz des "antiaromatischen" Zustands zugunsten der Resonanz von zwei sich überlappenden, indigoiden Chromophoren gegeben ist. Ein entsprechend substituiertes Pyrimidothiazin-Derivat **37** müßte sich ähnlich verhalten:



Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen zur Struktur von Pyrimidothiazin-Derivaten zeigen, daß sich der Ersatz des N-Atoms durch Schwefel auf die Molekülstruktur hinsichtlich der Lage des Tautomerengleichgewichts

nicht bemerkbar macht. Daher sind die dargestellten Pyrimido-thiazin-Derivate als S-Analoga von 7,8-Dihydropteridinen aufzufassen, was mit den Beobachtungen in der Reihe der Flavin-Analogen in guter Übereinstimmung ist, wo ein Ersatz von N-H durch Schwefel zu einem S-analogen 5,10-Dihydroflavin führt.

11.3.: UV-spektroskopische Untersuchung zur Struktur der Pyrimido-thiazin-Derivate

In der Reihe der Dihydropteridine sind zu Strukturproblemen von PFLEIDERER und Mitarbeiter²³⁻⁶²) ausführliche UV-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt worden. Wir haben daher die Elektronenspektren von Pyrimido-thiazin-Derivaten mit denen entsprechend substituierter Dihydropteridine verglichen.

Das in Abb. 8 wiedergegebene UV-Spektrum des Diphenylderivats läßt beim Vergleich mit einem Dihydropteridin⁶⁴) (bei pH7: 285/373, in 6N HCl: 270/410) Rückschlüsse auf die Molekülstruktur zu. Das Spektrum der Neutalmoleküle unterscheidet sich in der Lage des langwelligen Maximums nur geringfügig. Besonders deutlich wird die große Ähnlichkeit der chromophoren Systeme bei Protonierung: hier zeigt sich die 7,8-Dihydro-Strukturen charakteristische bathochrome Verschiebung des langwelligen Maximums, die sich mit der Aufhebung der Isolierung des Benzalimin- und Pyrimidin-chromophors erklären läßt. Der Phenylkern am C(6) befindet sich koplanar in Resonanz zum Chromophor, während der 7-ständige Phenyl-substituent durch die tetraedrische Anordnung am C(7) aus der Ebene herausgedreht ist.

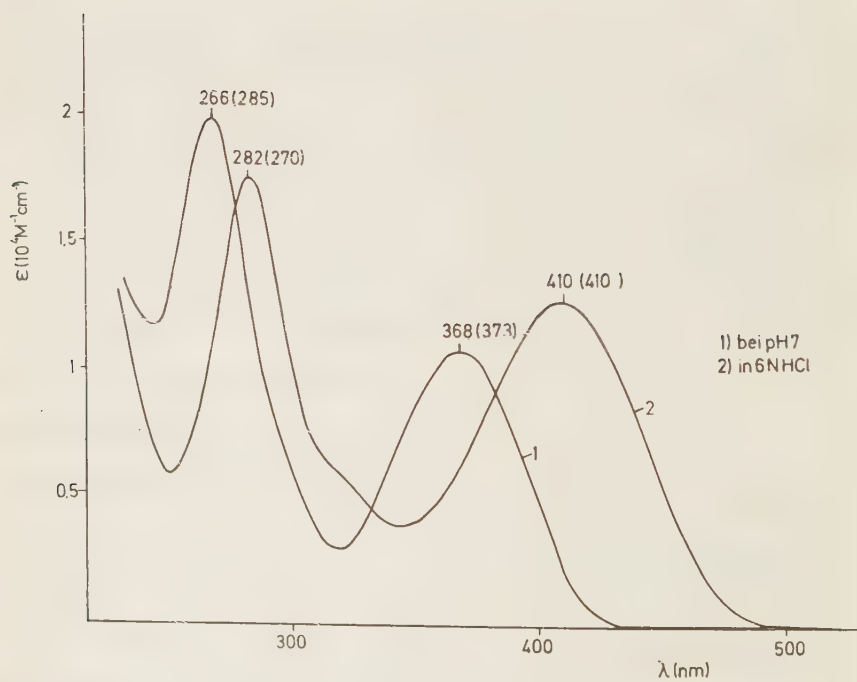
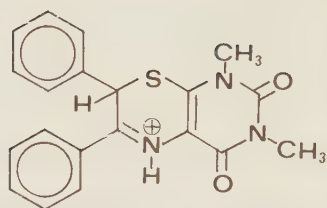
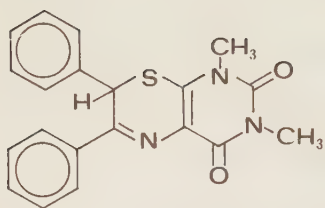


Abb.: 8 UV-Spektrum von 19 b

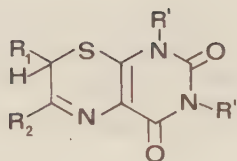


Tabelle.: ■■■ Spektrale Daten von phenylsubstituierten Pyrimido-thiazin-Derivaten:

Verbindung		Neutral			Kation		
Nr.:		max		LM	max		LM
19 b	$R' = \text{CH}_3$	368	11300	pH 7	412	13300	6N HCl
	$R_1 = R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$	266					
19 a	$R' = \text{H}$	368	11000	CH_3OH	404	12100	6N HCl
	$R_1 = R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$	265	22500	CH_3OH	279	16900	6N HCl
		375	13600	pH 7			
		270	17800	pH 7			
20 b	$R' = \text{CH}_3$	367	11100	CH_3OH	405	13000	6N HCl
	$R_1 = \text{CH}_3$	257	17900	CH_3OH	279	17200	6N HCl
	$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$						
20 a	$R' = \text{H}$	370	10900	pH 7	400	10400	6N HCl
	$R_1 = \text{CH}_3$	264	13900	pH 7	270	14000	6N HCl
	$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$	364	9100	CH_3OH			
		259	15800	CH_3OH			

Die nahe Verwandtschaft der Pyrimidothiazin-Derivate mit Dihydropteridinen bestätigte sich auch bei einem Vergleich der Elektronenspektren aliphatisch substituierter Verbindungen, z.B. von **22** mit dem Dihydropteridin ⁶⁴) (bei pH7:232/324, in 6N HCl:258/360):

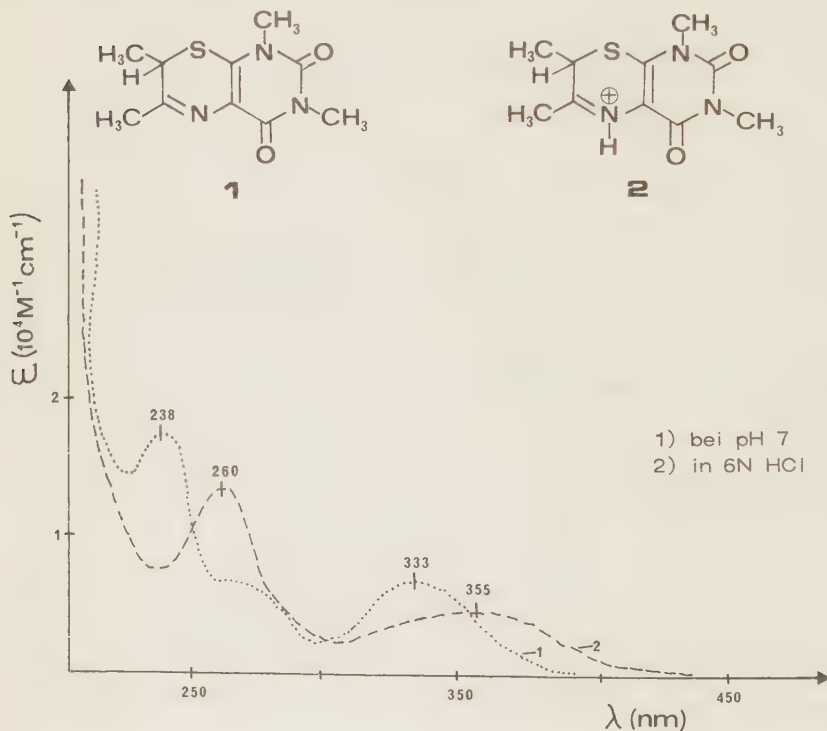


Abb.: 9 UV-Spektrum von **22**

II.4.: IR-Spektren von Pyrimido-thiazin-Derivaten

Einen Beitrag zur Klärung des Strukturproblems der 7,8-Dihydro-Verbindungen vom Typ **4** sollten als Ergänzung zu anderen spektralen Daten schließlich auch ihre IR-Spektren leisten. Als wesentliches Unterscheidungsmerkmal sollte hier im Bereich von 3000 cm^{-1} - 3500 cm^{-1} das Auftreten einer CH- oder NH-Valenzschwingung für die jeweilige tautomere Struktur gelten. Wie das in Abb. **10** wiedergegebene IR-Spektrum von **19b** eindeutig ausweist, fehlt die für eine NH-Struktur zu fordernde NH-Valenzschwingung bei $3100\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$, während eine deutliche CH-Schwingung bei 3000 cm^{-1} das Vorliegen einer 7,8-Dihydrostruktur bestätigt:

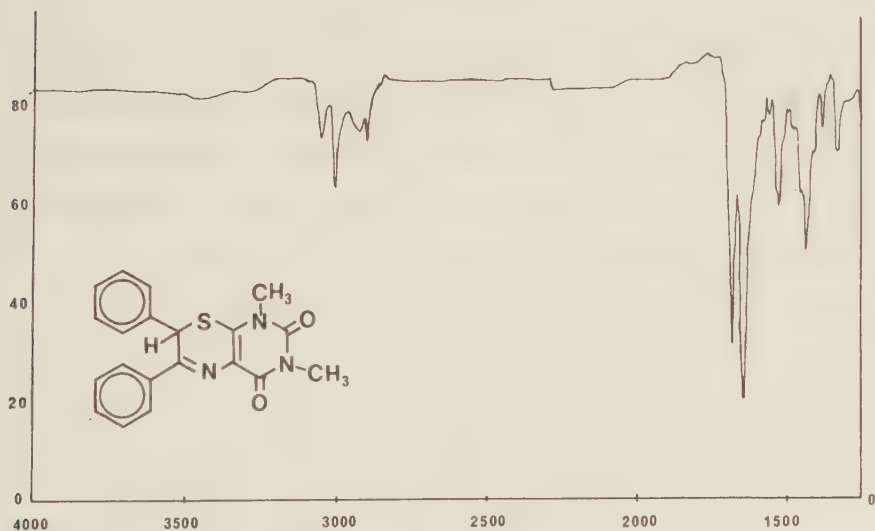


Abb.: **10** IR-Spektrum von **19b** gemessen in KBr

Aufgrund der spektralen Daten konnten die dargestellten Pyrimido-thiazin-Derivate eindeutig in ihrer Struktur charakterisiert werden, wobei eine Reihe von Ähnlichkeiten mit entsprechenden Dihydropteridinen festgestellt wurde. Der hieraus resultierenden Vermutung, daß ein isosterischer Austausch von N-R gegen S in Dihydropteridinen die Moleküleigenschaften dieser Redoxstufe nur unwesentlich verändert, sollte durch weitere vergleichende Untersuchungen über die Stabilität bzw. Reaktivität der Pyrimido-thiazin-Derivate nachgegangen werden.

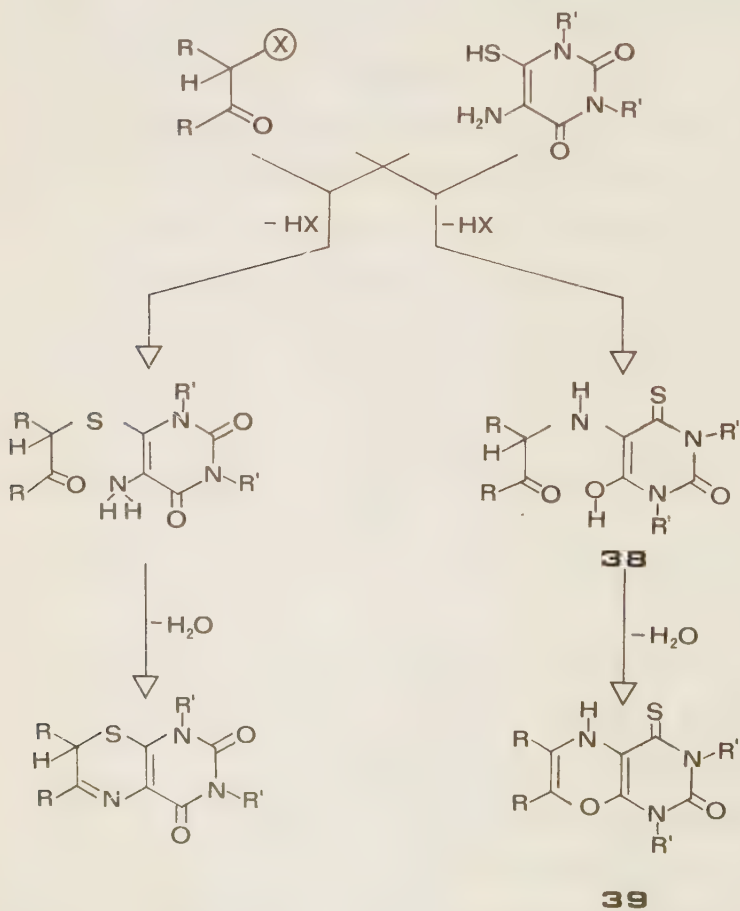
III.: Untersuchungen zur Stabilität von Pyrimidothiazin-Derivaten

Wie die spektralen Eigenschaften der Pyrimidothiazin-Derivate zeigen, besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Vorliegen der 7,8-Dihydro-Struktur und ihrer Stabilität. Aufgrund des "antiaromatischer" Charakters der 5,8-Dihydrostruktur sollten diese Tautomeren weit weniger stabil sein. Obwohl in allen untersuchten Fällen die Reaktionen zwischen α -Halogenketonen und 6-Thiouramil in guter Ausbeute zu den beschriebenen Pyrimidothiazinen führten, war nicht auszuschließen, daß in geringer Menge als Nebenprodukte die Tautomeren im Reaktionsgemisch nachweisbar sein sollten. Besonders bei Reaktionen in Dimethylformamid, wo aus den primär entstehenden Kationen bei Neutralisation auch mit der Freisetzung der tautomeren 5,8-Dihydroverbindungen zu rechnen war (s.o.). Eine DC-Analyse des Reaktionsgemisches zeigte, daß in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen (Temperatur, Reaktionsdauer) neben den eindeutig identifizierten Pyrimidothiazin-Derivaten eine zweite Substanz auftrat. Besonders bei langem Erhitzen des DMFA-Ansatzes auf ca. 130° nahm der Anteil dieses Produktes stark zu.

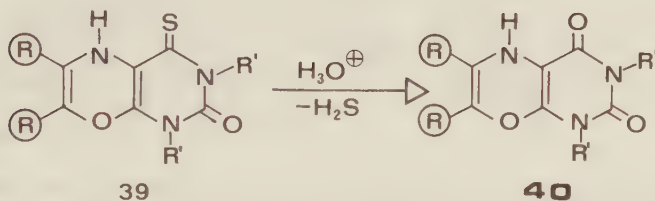
Um diese Nebenprodukte in guten Ausbeuten zu erhalten, haben wir die Reaktionsdauer (bei 130°) auf 4-6 Stunden erhöht und fanden, daß praktisch quantitativ das "Nebenprodukt" entstanden war.

Die Vermutung, daß es sich bei diesen Verbindungen um tautomere Pyrimidothiazin-Derivate handeln könnte, wurde durch ihre Elementaranalysen vor allem durch das Fehlen von Schwefel-, ihr massenspektroskopisches

Verhalten sowie durch NMR-, IR- und UV-Spektren widerlegt. Wir nahmen daher die Bildung von Isomeren oder von Pyrimido-oxazinen an, wie sie in der Pteridin-Reihe von WOOD und PFLEIDERER ⁶³⁾ beschrieben wurden: danach könnte alternativ zu den sonst beobachteten Reaktionen ein Angriff an der Aminogruppe zu **38** erfolgen und anschließend eine Cyclisierung zu **39** eintreten:

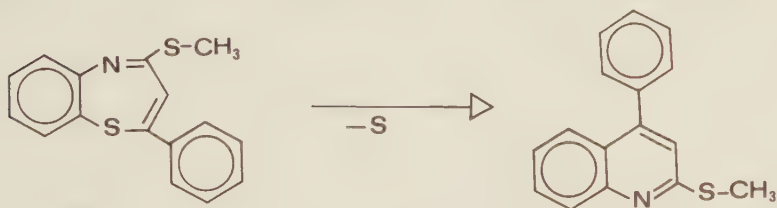


Das Fehlen von Schwefel ließe sich mit einer hydrolytischen Abspaltung aus **39** erklären:

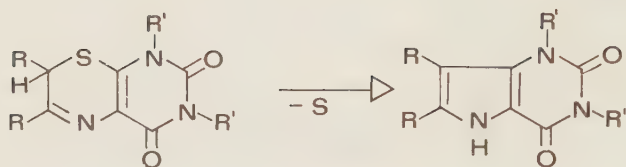


Die isolierten Verbindungen waren jedoch ihrer elementaren Zusammensetzung nach nicht mit der Struktur **40** in Übereinstimmung zu bringen, vielmehr mußten sie durch eine Schwefelabspaltung aus dem Thiazin-Ringsystem entstanden sein.

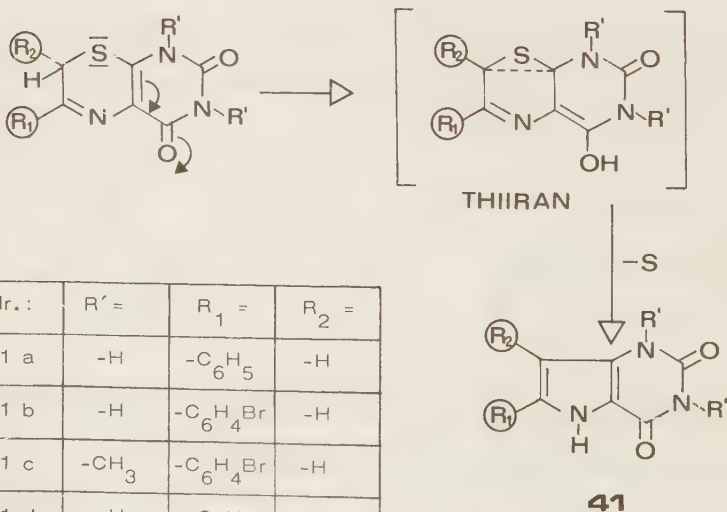
"Sulfur-Extrusion"^{87, 88)} wurde bisher in einigen Fällen bei 7-gliedrigen Ringsystemen beobachtet, z.B. bei Thiazepin-Derivaten, die unter Schwefel-Eliminierung in die entsprechenden Chinolin-Derivate übergehen:



Die bei Pyrimido-thiazin-Derivaten auftretende Schwefel-Eliminierung mußte in Analogie dazu zu Fünf-Ring-Systemen führen:



Aufgrund ihrer spektralen Eigenschaften haben wir den von uns isolierten Verbindungen eine Pyrrolo [3,2-d] pyrimidin-Struktur zugeordnet, deren Entstehung aus Pyrimido-thiazin-Derivaten demnach nach folgendem Mechanismus zu formulieren sein sollte:



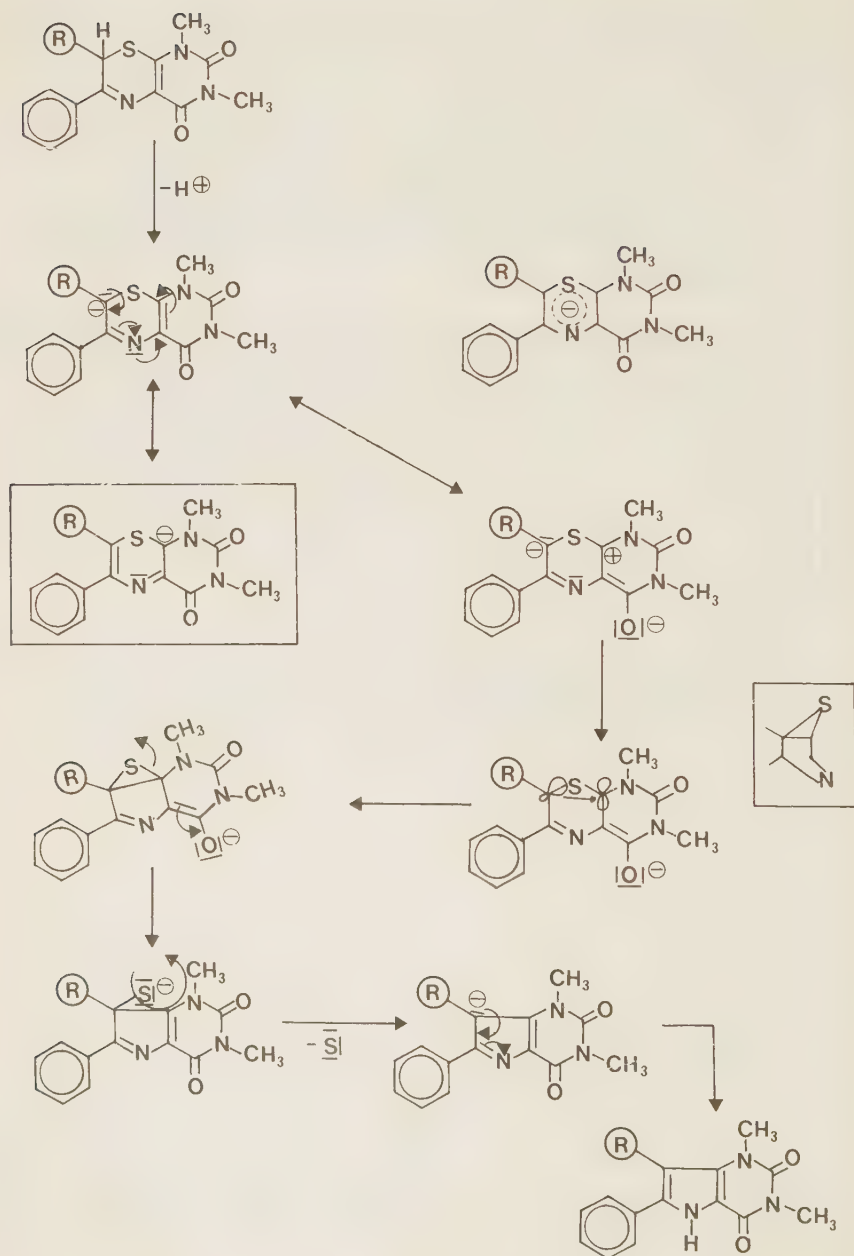
Nr.:	R' =	R ₁ =	R ₂ =
41 a	-H	-C ₆ H ₅	-H
41 b	-H	-C ₆ H ₄ Br	-H
41 c	-CH ₃	-C ₆ H ₄ Br	-H
41 d	-H	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅
41 e	-CH ₃	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅

Dieser Mechanismus der Pyrimido-thiazin $\longrightarrow$ Pyrrolo-pyrimidin-Umlagerung ist aufgrund von Überlegungen über die Struktur der Thiazin-Derivate als "antiaromatische" Systeme plausibel, und es sollte daher von den Reaktionsbedingungen abhängen, ob die Umlagerung erfolgt oder nicht.

Ausführliche Untersuchungen dazu werden zur Klärung des Mechanismus beitragen ⁷⁶).

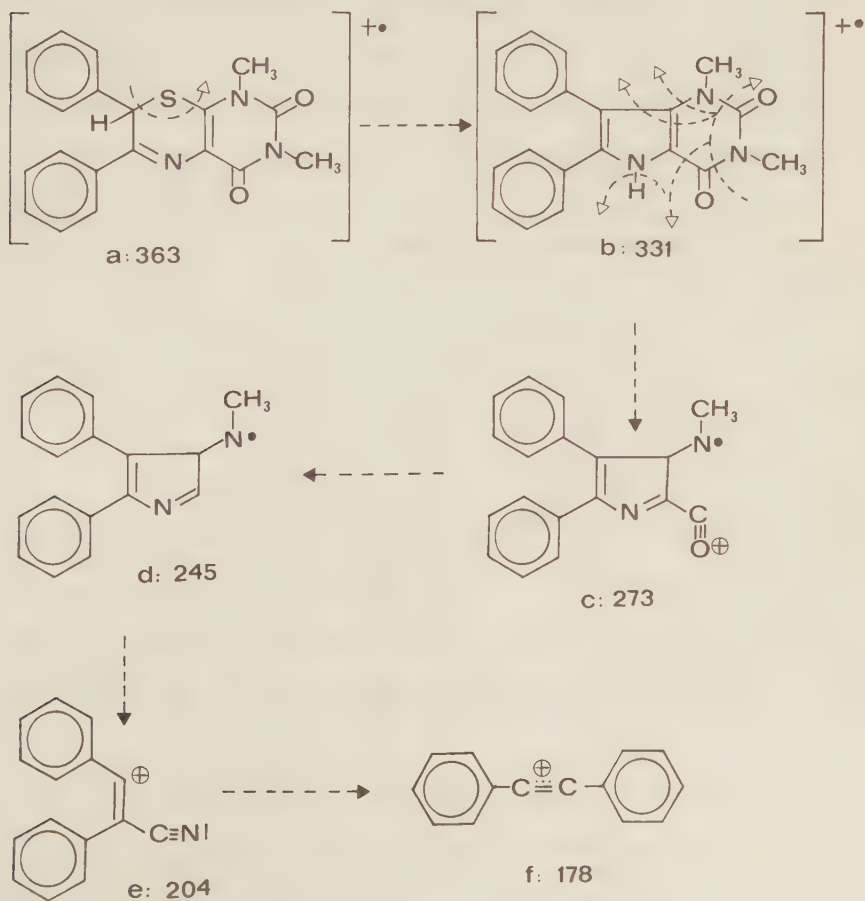
Eine weitere Verfolgung dieser Reaktion war schon deshalb von Interesse, weil die gebildeten Pyrrolo-pyrimidine zu einer Substanzklasse mit interessanten biologischen und pharmakologischen Eigenschaften gehören: Pyrrolo-pyrimidine sind als heterocyclische Basen in einigen natürlich vorkommenden Nucleosid-Antibiotika aufgefunden worden, z.B. in Tubercidin, ⁷⁷⁻⁸¹ Toyocamycin und Viomycin.

Darüberhinaus sollten diese Verbindungen als Purin-analoge Systeme (Deazapurine) allgemeines Interesse als mögliche Purin-Antimetaboliten besitzen.



III.1.: Massenspektroskopische Untersuchungen an Pyrrolo-pyrimidinen

Bei Annahme einer Schwefel-Eliminierung aus den Pyrimidothiazinen erwarteten wir bei den Massenspektren der Pyrrolo-pyrimidine eine ähnliche Fragmentierung wie bei den entsprechenden Pyrimidothiazin-Derivaten. Wie ein Vergleich der in Abb. 11 und 12 wiedergegebenen Massenspektren zeigt, ist die Schwefel-Eliminierung aus Pyrimidothiazin-Derivaten eine charakteristische Reaktion dieser Substanzklasse. Der weitere Verlauf der Fragmentierung ist bei 19b und 41e identisch:



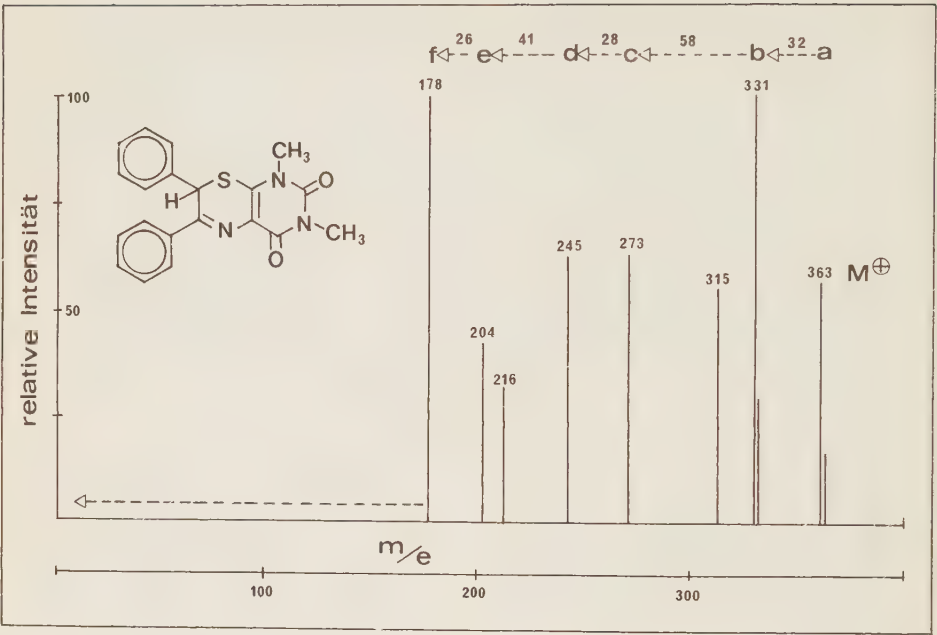


Abb.: 11 Massenspektrum von 19 b

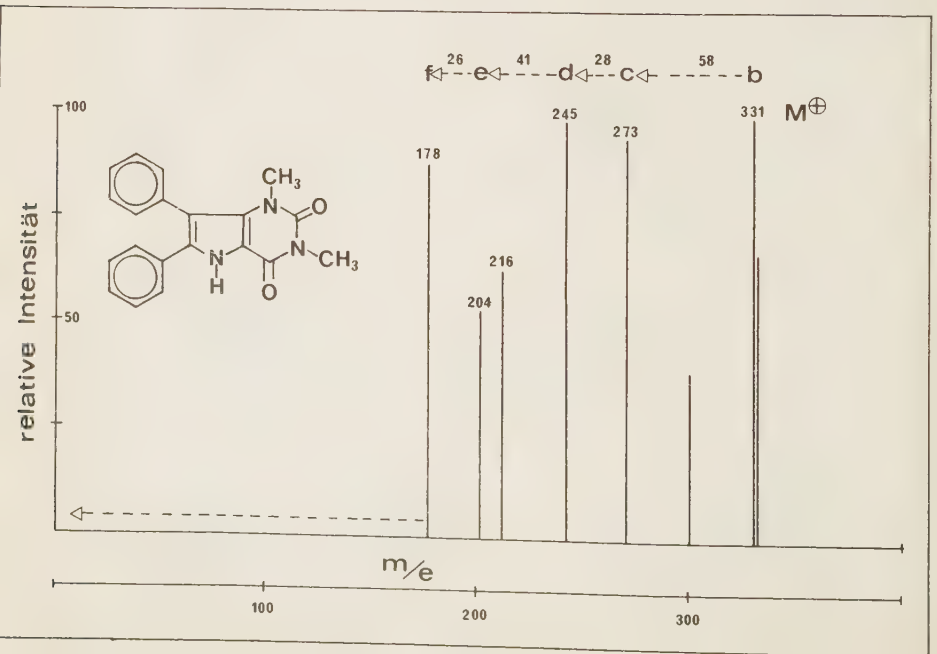


Abb.: 12 Massenspektrum von 19 a

III.2.: NMR-spektroskopische Charakterisierung der Pyrrolo-pyrimidine

Einen entscheidenden Beitrag zur Strukturaufklärung der Pyrrolo-pyrimidine leisteten die NMR-Spektren dieser Verbindungen im Vergleich zu den NMR-Spektren der entsprechenden Pyrimido-thiazine, z.B. zeigt das 1,3-Dimethyl-6,7-diphenyl-2,4-dioxo-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin **41e** für die aromatischen Protonen (c) zwei Singulettts bei $\delta = 7,42$ bzw. $7,25$ ppm, im Vergleich zum 1,3-Dimethyl-6,7-diphenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin, das für die aromatischen Protonen (c) ein Multipllett ergibt, wobei zwei o-Protonen separat im tieferen Feld erscheinen. Diese Änderung der Aromatenaufspaltung läßt sich dadurch erklären, daß bei den Pyrimidothiazinen die Benzalimin-Struktur -A-, bei den Pyrrolopyrimidinen die Enamin-Struktur -B- vorliegt.



Das Fehlen des Signals des 7-H-Protons (d) und das Auftreten des Signals des NH-Protons (a) bei $\delta = 12,5$ ppm sowie der beiden Signale für die N-CH₃-Protonen (b) des Pyrimidinringes bei $\delta = 3,3$ bzw. $3,0$ ppm in Abb. 14 spricht für das Vorliegen einer Pyrrolo-pyrimidin-Struktur.

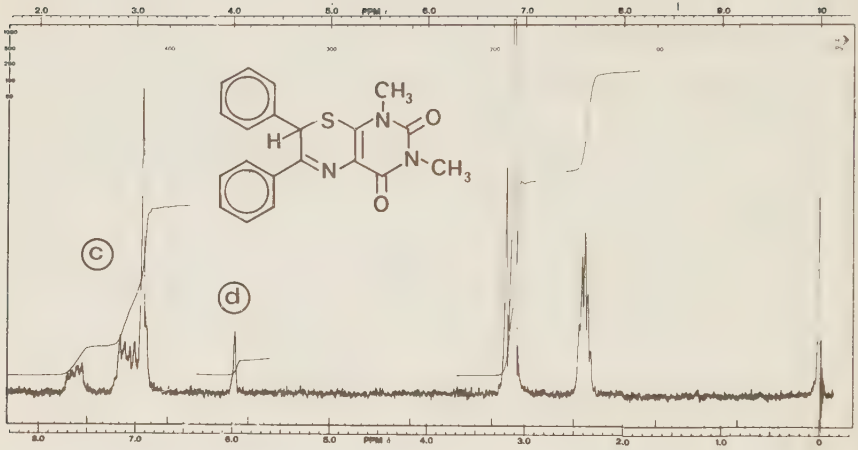


Abb.: 13 NMR-Spektrum von **19b** gemessen in DMSO

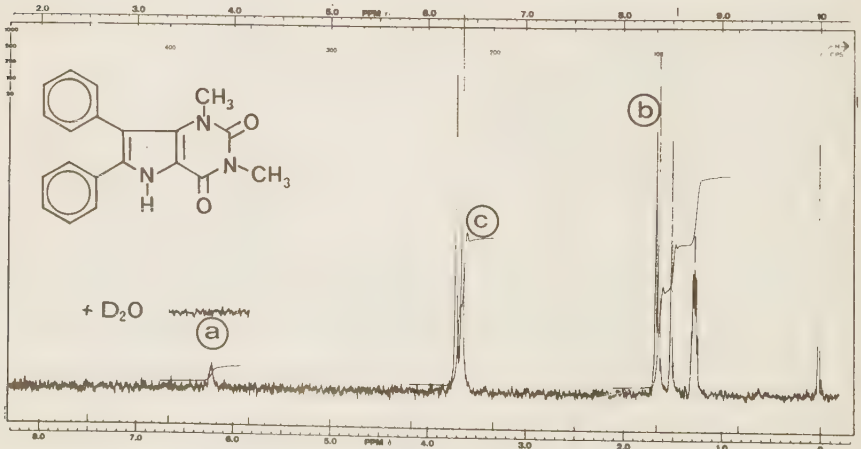


Abb.: 14 NMR-Spektrum von **41e** gemessen in DMSO (Reg.Ber.1000)

Tabelle.: **IV** δ -Werte der Verbindungen

Nr.:	Lösungsmittel	-NH	Aromat	-N-CH ₃
41 a	DMSO	12,16/10,5	6H	
		1NH /2NH	7,2-7,5 m	
41 c	DMSO	12,64	5H 7,2-7,56 m	3,4/3,6
41 d	DMSO	12,3/10,54	10H	
		1NH/2NH	6,7 s	
41 e	DMSO	12,5	10H 7,25-7,4 m	3,3/3,0

Auch das IR-Spektrum von **41 e** bestätigt die getroffene Strukturzuordnung:

Die CH-Schwingung bei 3000 cm^{-1} fehlt, dagegen tritt bei 3250 eine charakteristische NH-Valenzschwingung auf.

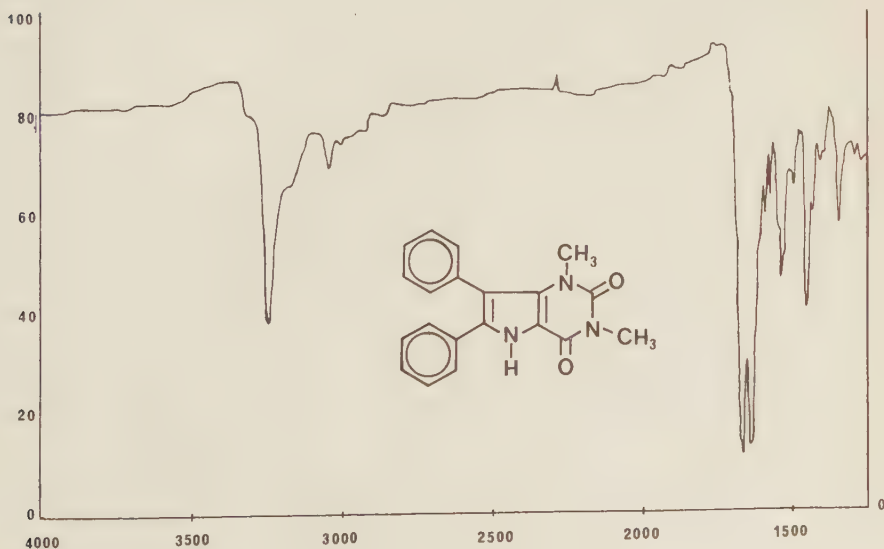


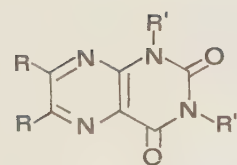
Abb.: **15** IR-Spektrum von **41 e** gemessen in KBr

Die bei Pyrimido-thiazin-Derivaten beobachtete Schwefel-Eliminierung ist als weiterer Beweis dafür zu werten, daß diese Systeme allein in ihrer 7,8-Dihydro-Struktur hinreichend stabil sind und daß der Übergang in den "antiaromatischen" Zustand eine thermische Labilität zur Folge hat.

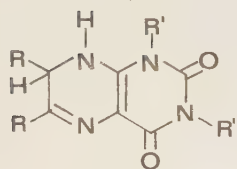
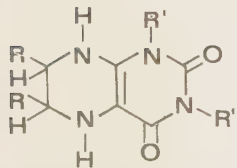
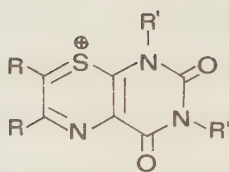
IV.: Redox-Reaktionen von Pyrimido-thiazin-Derivaten

Der Mechanismus der Redoxreaktionen von Pteridinen ist ausführlich untersucht worden, wobei auch die einzelnen durch Einelektronen-Reduktion entstehenden Radikale durch ESR-Spektren charakterisiert werden konnten:^{92,93)}

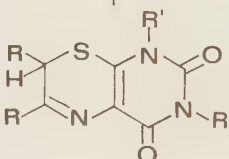
Ausgehend von den Dihydropteridin-analogen Pyrimidothiazin-Derivaten der allgemeinen Struktur **4** sollten daher durch OXIDATION die Monohydro-Radikal-Kationen und schließlich die Thiazonium-Kationen **45** zugänglich sein. Bei der REDUKTION, z.B. mit komplexen Hydriden, müßten Analoge von Tetrahydropteridinen entstehen, deren Reoxidation die Stufen: Trihydroradikal-Kation $\longrightarrow$ Dihydroverbindung $\longrightarrow$ Monohydro-radikal-Kation $\longrightarrow$ Thiazonium-Kation durchlaufen sollte:



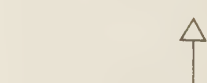
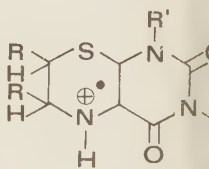
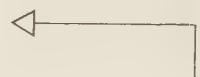
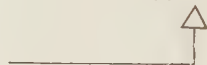
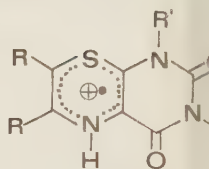
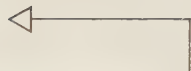
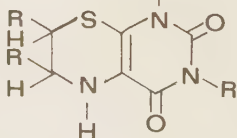
PTERIDIN

DIHYDRO-
PTERIDINTETRAHYDRO-
PTERIDIN

OXIDATION



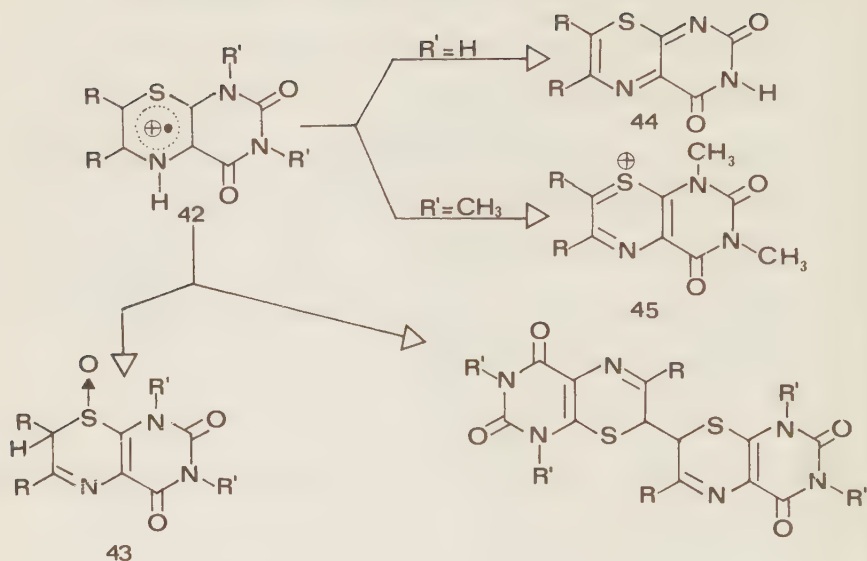
REDUKTION



IV.1.: Oxidationsreaktionen von Pyrimido-thiazin-Derivaten

Bei der Oxidation von Pyrimidothiazin-Derivaten sollten die primär entstehenden Radikal-Kationen vom Typ **42** für den weiteren Verlauf der Reaktion eine zentrale Bedeutung besitzen, und die Wahl des Oxidationsmittels sollte für die Sekundär-Reaktion entscheidend sein:

- a.) beim Fehlen eines Substituenten in 7-Stellung war mit der Bildung von Dimeren zu rechnen, wie es bei anderen 1,4-Thiazin-Derivaten beschrieben worden ist ⁹⁵⁻⁹⁷).
- b.) in Anwesenheit Peroxyd-haltiger Oxidationsmittel sollten die Radikal-Kationen **42** als instabile Zwischenstufe der Sulfoxyd-Bildung (**43**) auftreten,
- c.) im Falle der N(1) unsubstituierten Verbindungen sollte die Radikalstufe bei der Dehydrierung zu Pyrimidothiazin-Derivaten **44** durchlaufen werden, und
- d.) wenn eine Dehydrierung durch einen N(1)-Substituenten, z.B. eine Methylgruppe, verhindert wird, sollte vollständige Oxidation zum Pyrimidothiazonium-Kation **45** erfolgen.



IV.2.: ESR- und UV-spektroskopische Untersuchungen

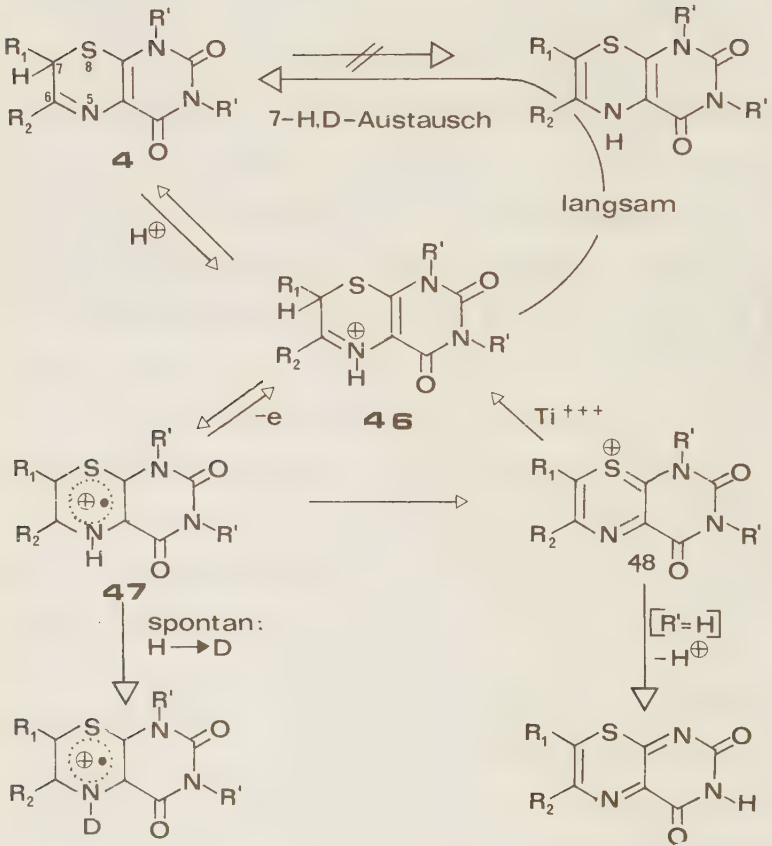
Wegen der zentralen Bedeutung, die dem Radikalkation als Zwischenstufe der Oxidation von Pyrimidothiazin-Derivaten zukommt, haben wir mit Hilfe von UV- und ESR-Spektren den Verlauf der Oxidation verfolgt. Besonders wichtig sollten solche Untersuchungen auch für den Vergleich mit den Reaktionen der Dihydropteridine sein.

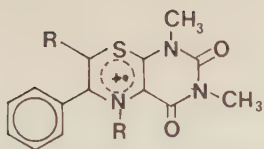
ESR-spektroskopisch läßt sich nachweisen, daß in saurer Lösung mit den verschiedensten Oxidationsmitteln, auch schon beim Stehen an der Luft, Radikale auftreten. Im Zusammenhang mit den NMR-spektroskopischen Untersuchungen zum Problem der Tautomerie (s.S. 30) lassen EPR-spektroskopische Untersuchungen über die Radikalbildung folgende Deutung

des Reaktionsablaufs der Oxidation in saurer Lösung zu:

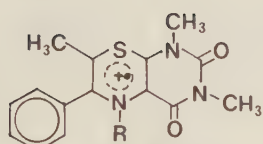
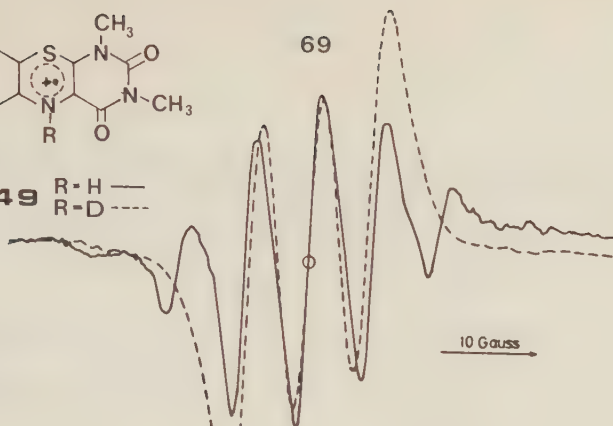
Aus dem in stark saurer Lösung vorliegenden Kation **46**, dessen Bildung wir auch UV-spektroskopisch verfolgt haben, wird unter Deprotonierung eine geringe Menge von **4** frei, das spontan vom Oxidationsmittel angegriffen wird. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist also die Ausbildung des "antiaromatischen" Zustands, der dem System Elektronen-Donator-Eigenschaften verleiht, die das kinetisch stabile 7,8-Dihydro-Derivat **4** wegen fehlender cyclischer Resonanz nicht besitzt. Am schonedesten und für die Qualität der EPR-Spektren am günstigsten läßt sich die Radikalbildung im System Benzol/Dibenzoylperoxid verfolgen, mit dem eine Lösung von **4** in einem Tropfen CF_3COOH zur Reaktion gebracht wird. Das gebildete Radikalkation **47** zeigt sich bei Startkonzentrationen von **4** in der Größenordnung 10^{-2} M durch vorübergehende Orangefärbung an, die sich wegen des Überschusses von **46** spektrophotometrisch nicht gut, wohl aber leicht ESR-spektroskopisch charakterisieren läßt. Der Zerfall von **47** ist in diesem Falle etwas langsamer als dessen Bildung, sei es, daß er durch Disproportionierung oder durch weitere Reaktion von **47** an C(7) mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^+$, wobei sich das Addukt unter Abgabe von Benzoat-Ion zum violetten **48** stabilisiert. Anders als bei **46** erfolgt der H/D-Austausch am C(7) bei **47** in CF_3COOD momentan (vgl. **49** S.69) was auf die höhere Acidität von **47** (im Vergleich zu **46**) zurückzuführen ist. Im einfachsten Fall ($R_1 = R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$) zeigt das ESR-Spektrum ein Quadruplett der Kopplung 6,9 Gauss, welches sich in deuteriertem

Milieu (CF_3COOD) auf ein Triplett reduziert.

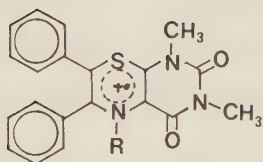
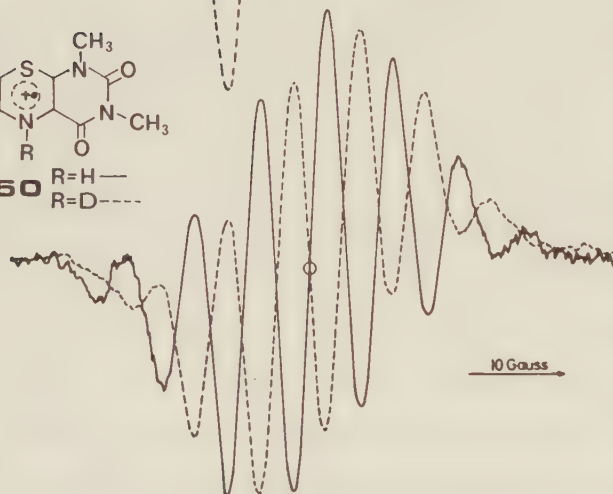




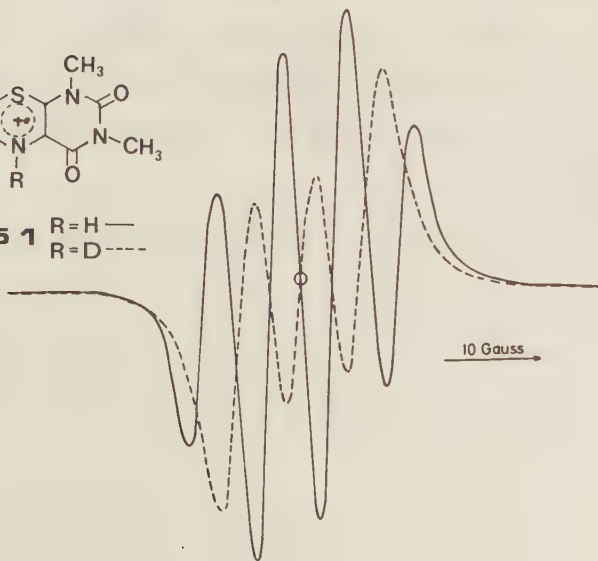
49 R=H —
R=D ----



50 R=H —
R=D ----



51 R=H —
R=D ----



Der Verlauf der Radikalbildung und die Analyse der ESR-Spektren läßt hinsichtlich der Struktur der Radikalkationen folgende Schlüsse zu:

a.) Der Thiazinring liegt nun durchkonjugiert vor.

b.) Er enthält praktisch den gesamten Spin. Eine Spindelokalisation in den Pyrimidin-Teilkern tritt also nicht auf. Die Kopplung rührt vorwiegend von N und H in der Position 5 her.

Es zeigt sich damit, daß ein 1,4-Thiazin-Aromat mit 7 π -Elektronen noch stabil ist, ebenso wie ein 7- π -Pyrazin, nicht jedoch mit 8 π -Elektronen. Ersetzt man die Phenylreste in den Positionen 6 und 7 sukzessive durch Wasserstoff oder CH_3 , so zeigt sich aus den ESR-Spektren (S.69), daß die Spindichte am C(6) vernachlässigbar klein und am C(7) gleich groß wie am N(5) ist. Danach können wir den Spin am Brücken-C-(4a) ebenfalls gleich groß wie am N(5) einschätzen. Weiterhin dürfen wir für C-(1a) wiederum einen vernachlässigbar kleinen Spin annehmen aufgrund der Tatsache, daß wir keine Spinpolarisation am benachbarten N(1) finden. Es ergibt sich daraus für die Spindichte am Schwefel eine Größenordnung von 30 % des Gesamtspins. Sie liegt damit nicht höher als diejenige eines N-Atoms am gleichen Ort. Dies ist eine weitere Stütze für die Annahme, daß Ersatz von N durch S in Position 8 von Pteridinen und Position 10 von Flavinen keine große Störung im heteroaromatischen System mit sich bringt. Man sollte daher folgern dürfen, daß diese Substitutionen zu biologisch relevanten Antimetaboliten führen können. In spektrophotometrischen Verdünnungen (Abb.16) beobachteten wir einen isobestischen Übergang von 52

zum um zwei Elektronen ärmeren Kation **53**, ohne daß das intermediäre Radikal **47** sichtbar wird wie in den ESR-Spektren, wo die Gesamtkonzentration an Heteroaromat um eine Größenordnung höher liegt. Auch bei der Rückreaktion von **48** mit TiCl_3 wird scheinbar direkt das Ausgangsprodukt **4** gebildet. Es ist daraus zu folgern, daß die Radikalkationen **47** unter Bildung von Ausgangsmaterial **46** und oxidiertem Kation **48** disproportionieren. Diese Disproportionierung ist irreversibel, weil kinetisch stabiles C(7)-H rückgebildet wird.

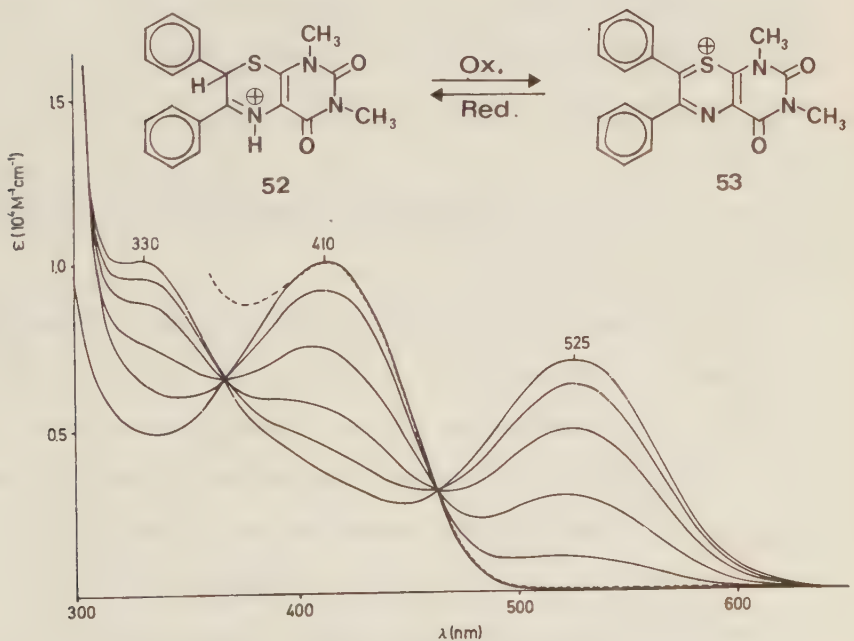
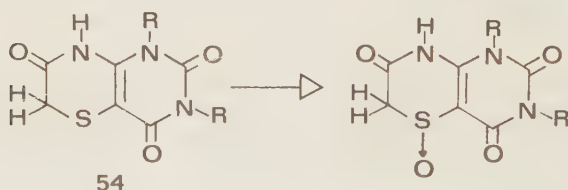


Abb.: 16 UV-Spektrum von **52**

IV.3.: Versuche zur Darstellung von Pyrimidothiazin-Sulfoxiden

Eine charakteristische Reaktion von Phenothiazin-Derivaten ist die Bildung von Sulfoxiden, die in stark saurer Lösung unter Dehydratisierung in Thiazonium-Kationen übergehen. Auch von den nicht heteroaromatischen Pyrimidothiazin-Derivaten vom Typ **54** wurde die Bildung von Sulfoxiden beschrieben, die Ausgangsprodukte einiger interessanter Umlagerungsreaktionen sind:

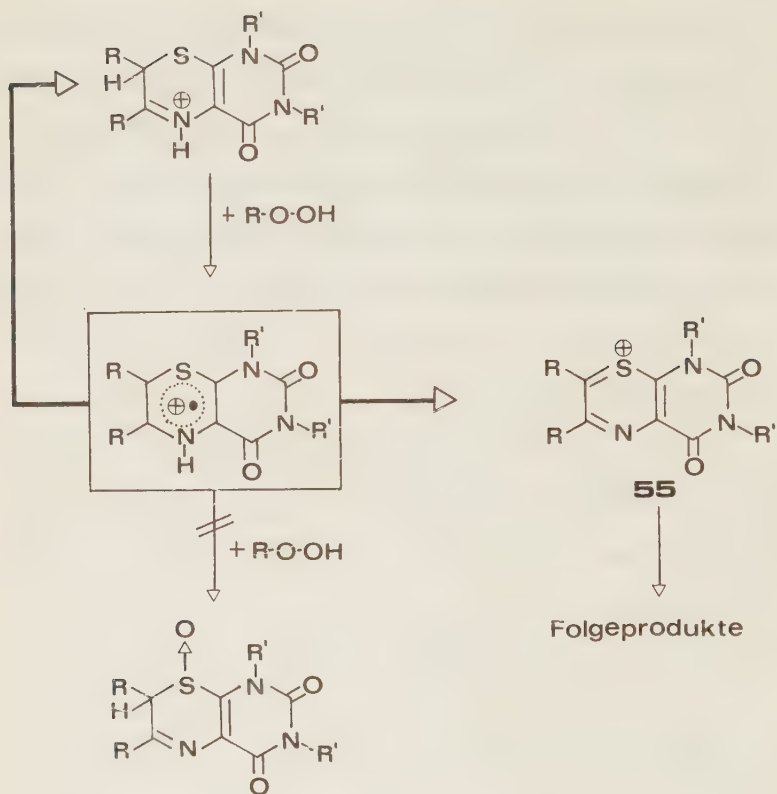


Wir haben daher versucht, aus den von uns dargestellten isomeren Verbindungen Sulfoxide zu erhalten.

In äthanolischer Salzsäure erfolgt mit H_2O_2 eine heftige Reaktion unter vorübergehender Rotfärbung der Lösung, aus der jedoch keine definierten Produkte isoliert werden konnten. Auch der Versuch in methanolischer Lösung entsprechend einer für Diarylsulfide angegebenen Methode mit N-Bromsuccinimid⁹⁰⁾ unter schonenden Bedingungen das Sulfoxid zu erhalten, war nicht erfolgreich. Schließlich wendeten wir eine von MÖHRLE und Mitarbeiter⁹¹⁾ für Penicilline beschriebene Oxidationsmethode mit Perjodat an. Auch auf diesem Wege war die Darstellung definierter Produkte nicht möglich.

Unter Berücksichtigung des bei der Radikalbildung spektroskopisch verfolgten Mechanismus der Oxidation können die Versuche zur Darstellung von Sulfoxiden aus Pyrimidothiazinen wie folgt interpretiert werden:

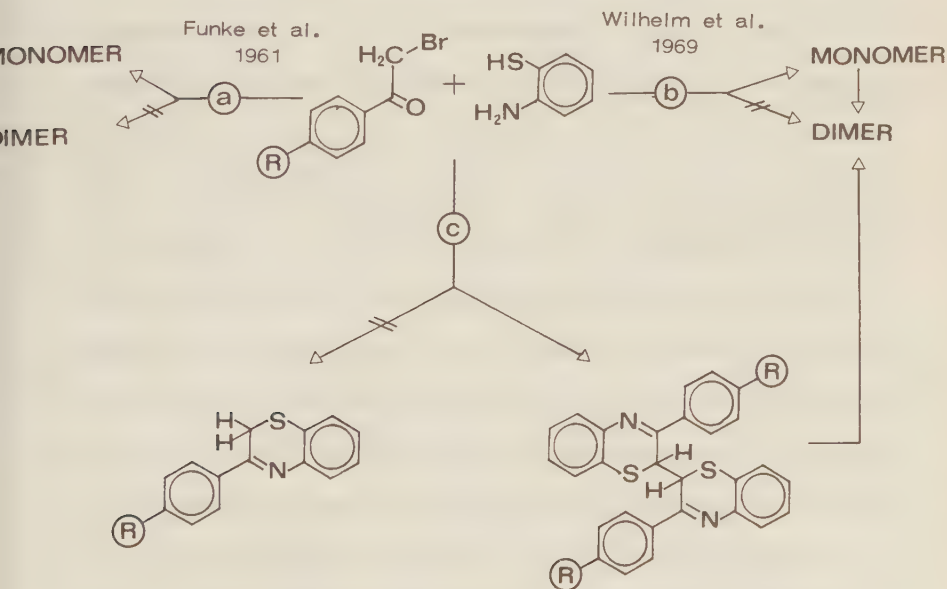
Im Gegensatz zu Phenothiazin-Derivaten, bei denen die mittlere Redoxstufe, die Radikalkationen, in saurer Lösung eine ungewöhnliche Stabilität aufweisen, wird bei der Oxidation der Pyrimidothiazin-Derivate eine rasche Disproportionierung der Radikalkationen unter Rückbildung der stabilen 7,8-Dihydroverbindung sowie unter Bildung von rot gefärbten Thiazoniumkationen vom Typ **55** beobachtet. Eine Reaktion der Radikalkationen mit Peroxid tritt offenbar nicht mit dieser Disproportionierung in Konkurrenz, da sich die beiden Folgeprodukte anderweitig umsetzen: die Pyrimidothiazine gehen nach Protonierung erneut eine Reaktion mit Peroxid unter Radikalbildung ein, während die Thiazoniumkationen unter kovalenter Hydratisierung und in anderen Folgereaktionen weiterreagieren, die schließlich für die Bildung der Endprodukte der Peroxid-Oxidation verantwortlich sein sollten:



Diese Ergebnisse können als weiterer Beweis dafür angesehen werden, daß bei Thiazin-Derivaten die Reaktivität in Oxidationsreaktionen in direktem Zusammenhang mit der von der Substitution bzw. Anellierung von Aromaten abhängigen π -Elektronen-Struktur steht.

IV.4.: Oxidative Dimerisierung von Pyrimidothiazin-Derivaten

Als weitere Folgeprodukte der Oxidation von Pyrimidothiazin-Derivaten sollten dimere Verbindungen auftreten, wie sie in der Reihe der Benzothiazine häufig schon als Nebenprodukte, in einigen Fällen sogar als Hauptprodukte, erhalten werden. Einen Mechanismus dieser Dimerisierung geben WILHELM und SCHMIDT⁹⁷⁾ nicht an. Die hier angegebene tautomere Struktur des monomeren Benzothiazins muß angezweifelt werden.



Wie die Untersuchungen über den Mechanismus der Radikalbildung gezeigt hatten, war besonders unter sauren Reaktionsbedingungen mit Autoxidationsreaktionen zu rechnen. Wir haben daher die bei der Kondensation in DMFA

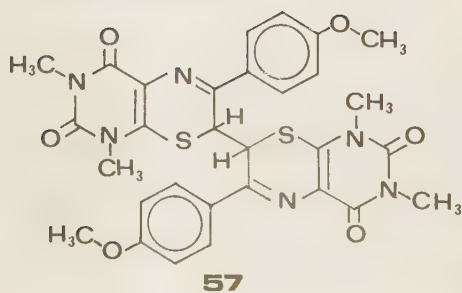
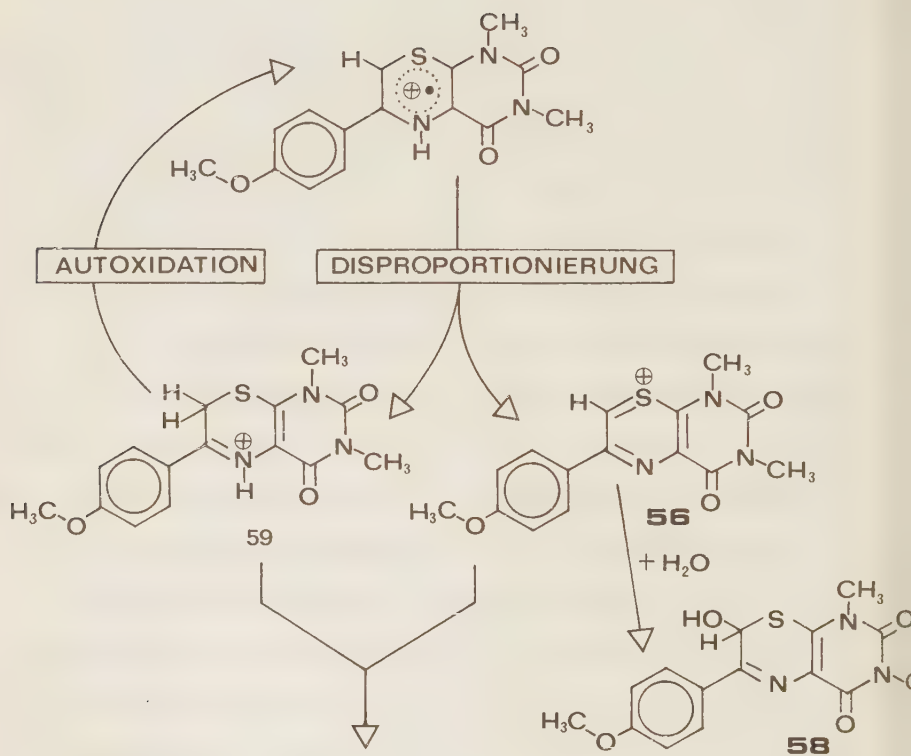
anfallende Reaktionslösung mit Hilfe von DC untersucht und konnten in einer Reihe von Fällen Nebenprodukte nachweisen und isolieren. Auffallend war, daß die meist schwer löslichen Nebenprodukte nicht bei den verschiedenen Umsetzungen gleichmäßig auftraten, sondern eine sehr starke Abhängigkeit von der Kernsubstitution des verwendeten Halogen-acetophenons zu bemerken war. Wir haben daher diese Substituenteneffekte genauer untersucht und fanden deutliche Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Dimeren und der p-Substitution der Acetophenon-Derivate:

- a.) Aus der Reaktion von unsubstituiertem bzw. CH_3 -substituiertem Bromacetophenon mit Thiouramil-Derivaten konnten keine Dimeren isoliert werden.
- b.) p-Nitro-bromacetophenon liefert ein monomeres Produkt, das jedoch beim Umkristallisieren in Eisessig quantitativ in das Dimere übergeht.
- c.) Bei methoxyl-substituierten Halogenacetophenon-Derivaten wird bei allen drei Isomeren eine unterschiedliche Reaktivität beobachtet. Während die m-substituierte Verbindung ein stabiles Monomeres liefert, findet man bei der o-Verbindung zunächst das monomere Pyrimidothiazin-Derivat, das beim Umkristallisieren in Eisessig quantitativ dimerisiert. Dagegen ist die p-Verbindung in ihrer monomeren Form in schwach saurer Lösung so instabil, daß aus dem DMFA-Ansatz keine monomere Verbindung isoliert werden konnte, während sie sich bei pH 6 quantitativ bildet. Außerdem konnte aus der braunrot gefärbten DMFA-Lösung durch Ausfällen mit Wasser noch ein weiteres Nebenprodukt erhalten werden.

Die beobachteten Substituenteneffekte deuteten auf unterschiedliche Mechanismen der Dimerisierung hin, so daß eine genauere Abklärung dieses Verhaltens nur mit Hilfe von Modell-Reaktionen möglich schien.

Da ein radikalischer Reaktionsverlauf, wie die ESR-Untersuchungen gezeigt hatten, nicht zur Diskussion stand, konnte nur ein ionischer Mechanismus in Frage kommen. Wir haben daher die Reaktivität der Folgeprodukte der autoxidativ leicht entstehenden Radikalkationen genauer untersucht, um festzustellen, ob die bei der Disproportionierung gebildeten Redoxstufen wieder miteinander reagieren können. Zu diesem Zweck wurde das monomere Methoxyl-pyrimidothiazin **8 m** in Dioxan mit Chloranil dehydriert, wobei das Thiazoniumsalz **56** quantitativ gebildet wird. Nach Entfernen des nicht verbrauchten Chloranils wurde zu einer Dioxan-Lösung des Thiazonium-Salzes eine äquimolare Menge der Ausgangsverbindung gegeben. Schon bei kurzem Erwärmen trat Entfärbung der Lösung ein, und beim Erkalten kristallisierte eine Substanz aus, die mit dem auf anderem Wege dargestellten Dimeren **57** identisch war. Als Mechanismus der Dimerisierung kann daher angenommen werden, daß die durch die p-Methoxy-Gruppe aktivierte Verbindung in saurer Lösung spontan autoxydiert, das entstehende mesomeriestabilisierte Thiazoniumkation unter den Reaktionsbedingungen keinen geeigneteren Reaktionspartner für eine nucleophile Addition findet als die aktive Methylen-Gruppe des monomeren Kations. Nicht umgesetztes Thiazoniumkation ist für die braunrote Farbe der DMFA-Lösung verantwortlich, beim Versetzen mit Wasser geht es unter kovalenter Hydratisierung

in die Pseudobase **58** über:



Mit diesem Mechanismus der Dimeren-Bildung lassen sich alle von uns beobachteten Dimerisierungsreaktionen von phenylsubstituierten Pyrimido-thiazinen vereinbaren:

- a.) Bei den unsubstituierten Verbindungen erfolgt keine Dimerisierung, da diese Verbindungen hinreichend stabil gegen Autoxidation sind. Das gilt auch für das m-substituierte Methoxylderivat.
- b.) Durch Substituenten wie $-O-CH_3$ in p- oder o-Position wird das Kation **59** so stark aktiviert, daß im Falle der p-substituierten Verbindung schon unter der Reaktion, bei der o-Verbindung beim Umkristallisieren in polaren Lösungsmitteln Autoxidation und Dimerisierung eintritt.
- c.) Die Nitroverbindung ist zwar gegen Autoxidation stabil und kann als Monomeres isoliert werden, geht jedoch beim Umkristallisieren in Eisessig in das Dimere über, weil die Nitrogruppe selbst dehydrierend wirkt. (8 r dimer)

Ein weiterer Fall von Dimeren-Bildung ist jedoch mit diesem Mechanismus nicht zwanglos zu vereinbaren:

Unabhängig vom pH-Wert der Reaktionslösung läßt sich aus der Umsetzung von 6-Thiouramil-Derivaten mit Brombrenztraubensäureaethylester eine Verbindung isolieren, deren NMR-Spektren auf das Vorliegen von Dimeren vom Typ **60** hindeuteten, da das Verhältnis von H-Atomen am C(7) zu den Protonen der Aethylestergruppe nicht wie im Falle des Monomeren 2:5 betrug, sondern 2:10, das gleiche gilt für das Verhältnis H am C(7) zu

N-CH₃ in **60** .

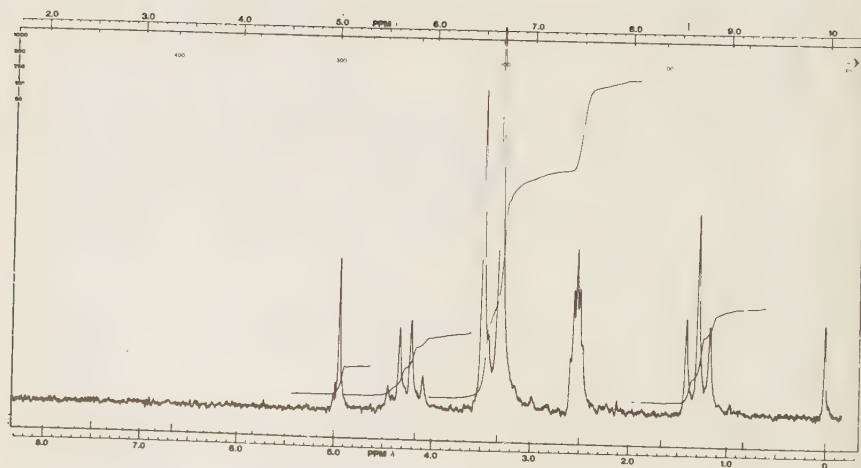
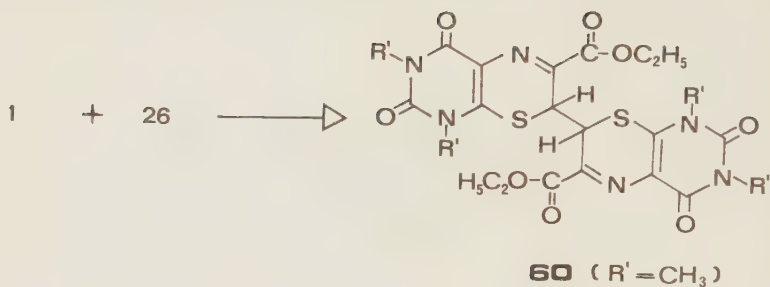


Abb.: **17** NMR-Spektrum von **60** gemessen in DMSO

Im Massenspektrum bestätigte sich diese Struktur. Neben dem Molekülion (564) findet man eine typische Fragmentierung für Pyrimido-thiazin-Derivate und für eine Aethylester-Struktur:

Durch das Auftreten eines Molekülion-Peaks bei 564 konnte das Molekulargewicht festgelegt werden. Ein wesentlich intensiverer Peak bei 500 zeigte, daß ein Bruchstück mit der Masse 64 abgespalten wurde. Es konnte nur durch eine Fragmentierung unter Abspaltung der beiden Schwefelatome entstanden sein. Die Peaks bei 454 und 382 stellen typische Bruchstücke der Aethylester-Gruppe dar, während die dazwischenliegenden Peaks durch den Abbau des Pyrimidin-Moleküls entstanden sein müssen.

Die beiden Peaks bei 282/283 zeigen, daß das dimere Molekül gespalten wurde. Diese Annahme wird dadurch bestätigt, daß der Abbau in gleicher Weise verläuft, wie bei der dimeren Verbindung:

Abspaltung des Schwefelatoms $283 \rightarrow 251$ und der Aethylestergruppe $254 \rightarrow 209$, sowie der für Pyrimidin-Derivate charakteristische Verlauf der Fragmentierung $209 \rightarrow 180$ (N-CH_3), $180 \rightarrow 152$ (CO), u.s.w..⁶⁷⁻⁷⁰⁾

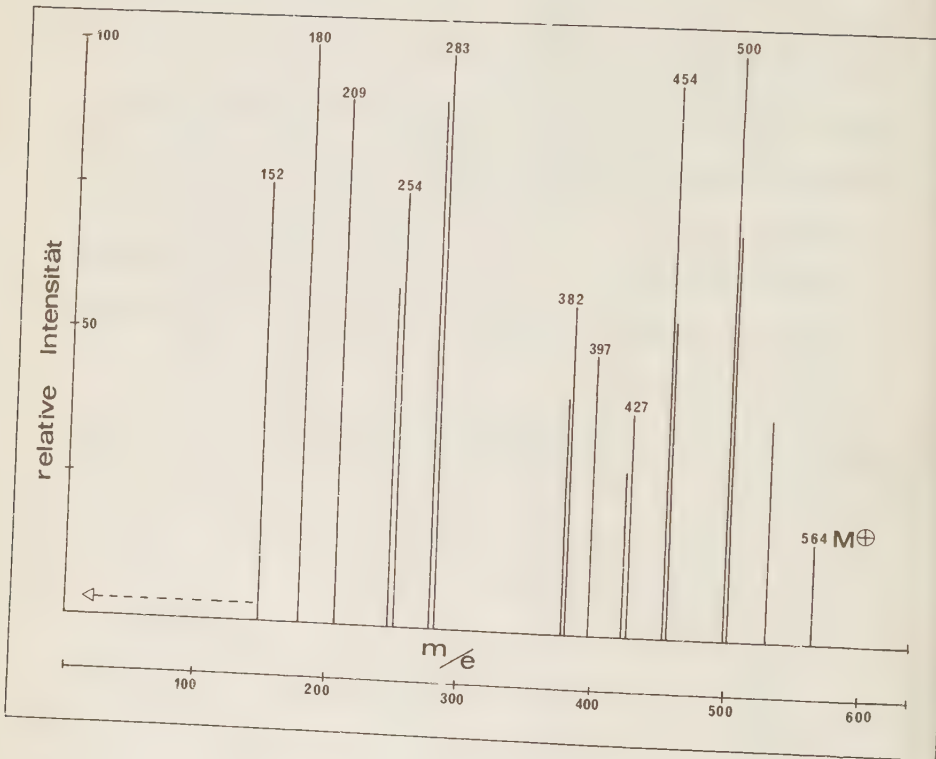


Abb.: 18 Massenspektrum von 60

IV.5.: Reduktion von Pyrimidothiazin-Derivaten zu S-analogen von Tetrahydropteridinen

Tetrahydropteridine sind von PFLEIDERER und Mitarbeiter ⁹⁴⁾ durch Reduktion von Pteridinen mit komplexen Hydriden sowie durch katalytische Hydrierung dargestellt worden. Als besonders geeignet erwies sich in der Pteridin-Reihe Natriumborhydrid als Reduktionsmittel wenn auch die entstehenden Tetrahydropteridine in Lösung rasch Autoxidation erleiden. Wir haben daher die bei den Borhydrid-Reduktionen anfallenden Substanzen sofort nach dem Ausfällen aus den überschüssiges Borhydrid enthaltenden aethanolischen Lösungen NMR-spektroskopisch untersucht. Wie das abgebildete NMR-Spektrum zeigt, ist das Vorliegen einer Tetrahydroverbindung leicht dadurch nachzuweisen, daß die für die 7,8-Dihydroverbindungen charakteristische Aufspaltung der 5 Aromaten-H-Atome in zwei Multipletts für je 2 bzw. 3 H-Atome zugunsten eines 5-H-Multipletts wegfällt. Im übrigen zeigt das NMR-Spektrum erwartungsgemäß eine komplexe Struktur, da es sich um ein Gemisch von Diastereomeren handelt: insgesamt 3 Protonen geben 2 Dubletts bei $\delta = 1,15$ ppm und $\delta = 1,25$ ppm für die CH_3 -Gruppe am C(7), für die N- CH_3 -Gruppen werden 2 Singulets bei $\delta = 3,4$ ppm registriert, das H am C(7) als Multiplett bei $\delta = 3,8$ ppm, ein breites Signal für ein N-H bei $\delta = 4,2$ ppm und ein AB-System für das H am C(6) bei $\delta = 4,65$ ppm.

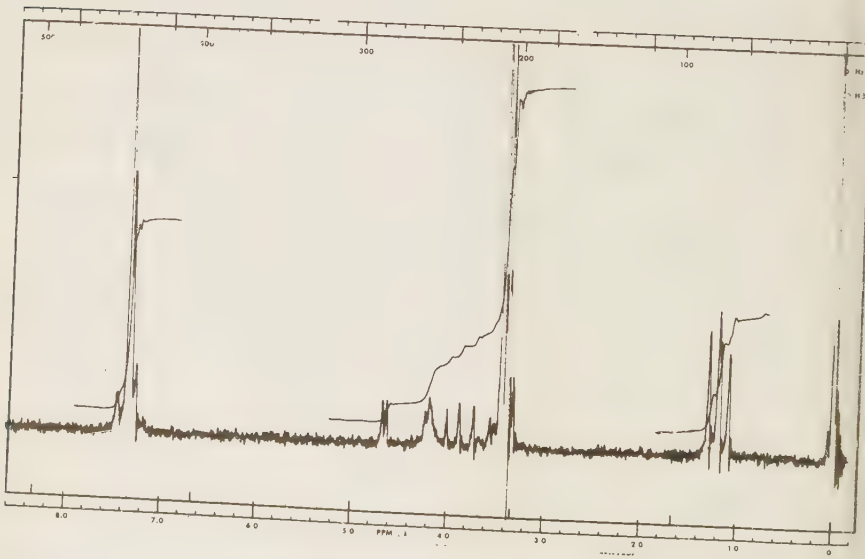
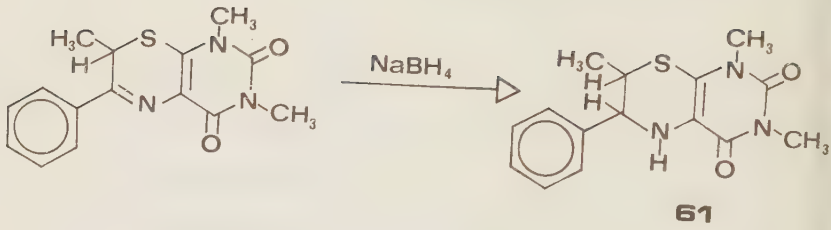
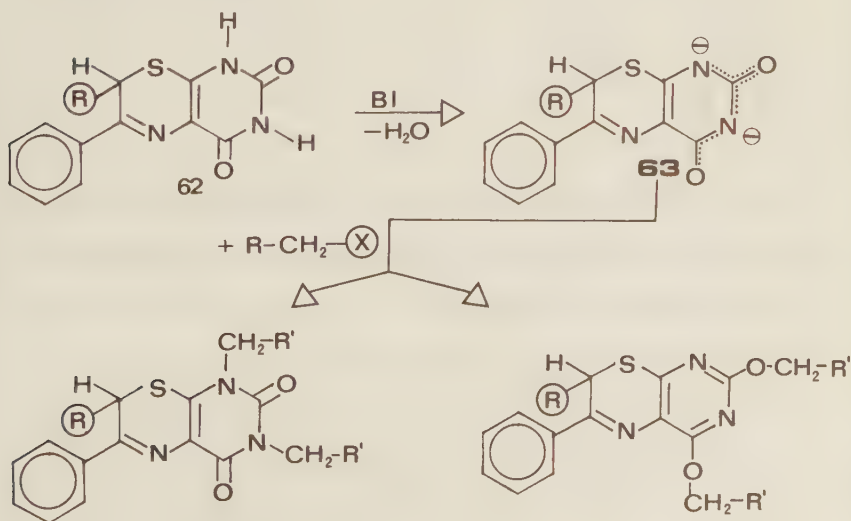


Abb.: 19 NMR-Spektrum von **61** gemessen in CDCl_3

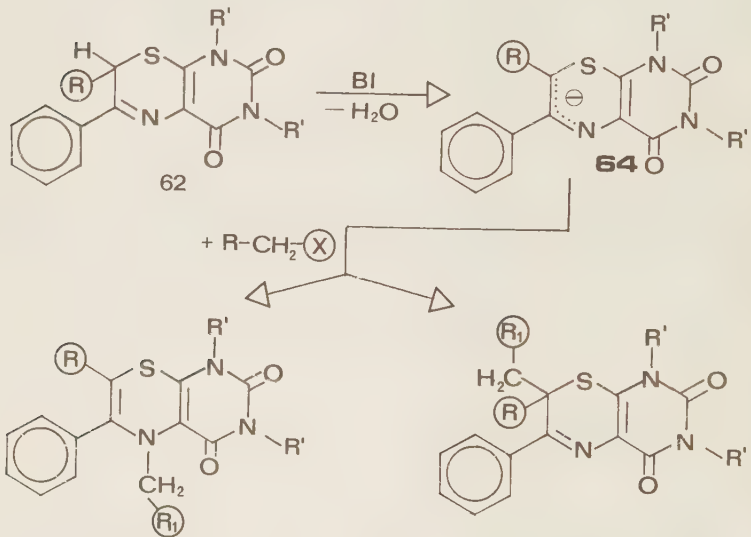
V.: Alkylierungsreaktionen an Pyrimido-thiazin-Derivaten

Als Schwefel-Analoge von Dihydrolumazinen sollten die Pyrimidothiazin-Derivate vom Typ **62** ($R=H, CH_3, C_6H_5$) in manchen Reaktionen auch ein ähnliches Verhalten zeigen, z.B. in Alkylierungsreaktionen.

Die Alkylierung von Lumazin-Derivaten ist von PFLEIDERER ²³⁾ ausführlich untersucht worden. Wir haben daher unter ähnlichen Bedingungen verschiedene Pyrimidothiazin-Derivate mit einigen Alkylierungsmitteln zur Reaktion gebracht. In Anwesenheit von Basen war mit dem Entstehen von mesomeriestabilisierten Anionen **63** zu rechnen, deren Reaktion mit Alkylierungsmitteln zu verschiedenen Produkten führen sollte: wie in der Lumazin- und Alloxazin-Reihe sowohl zu N- als auch zu O-Alkylverbindungen im Pyrimidin-Teil:



Auch im Thiazin-Teil sollten unter starker Basenkatalyse mit dem meso=meriestabilisierten Anion **64** verschiedene Alkylierungsreaktionen möglich sein: sowohl eine Substitutionsreaktion N(5) als auch eine C-Alkylierung:



Welche Produkte hauptsächlich gebildet werden, sollte von den Reaktionsbedingungen, von der Nucleophilie der Zentren und der Elektrophilie des Alkylierungsmittels abhängig sein.

Würden die Reaktionsbedingungen so gewählt, daß die Substitution nach einem $\text{S}_\text{N}-1$ Mechanismus abliefе, wie es mit Diazomethan in ätherisch-methanolischer Lösung der Fall wäre, erfolgt bevorzugt Orientierung des elektrophilen Alkylierungsreagenzes auf den Ort größter Elektronegativität,

also in der Reihenfolge O....N....C....S.

Ließe dagegen die Reaktion nach einem S_N2 Mechanismus ab, wie es mit Dimethylsulfat in einer Dimethylformamid/Pottasche-Suspension zu erwarten ist, würde bevorzugt Orientierung auf den Ort größter Nucleophilie eintreten, also in der Reihenfolge S....C....N....O.

Die Alkylierungsreaktionen wurden

I. in einer DMFA/ K_2CO_3 -Suspension mit den Alkylierungsmitteln

A Dimethylsulfat B Benzylbromid C Äthylbromid

II. in einer ätherisch-methanolischen Lösung mit Diazomethan

III. in einer $NaNH_2$ /Toluol-Suspension mit Benzylbromid durchgeführt.

I.A.: Methylierungen

Zu den Pyrimidothiazin-Derivaten **8a**, **19a** und **20a** in

DMFA/ K_2CO_3 -Suspension wurde ein Überschuß an Dimethylsulfat gegeben

und 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Die Lösung wurde in Eis-

wasser gegossen und mit verdünnter Essigsäure auf pH 5 eingestellt. Die

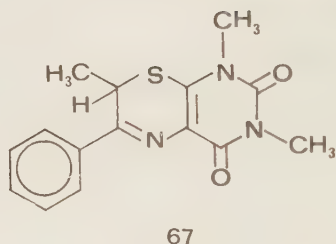
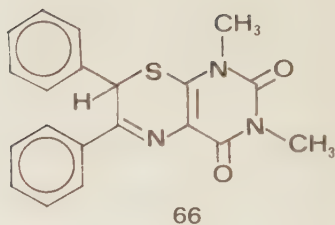
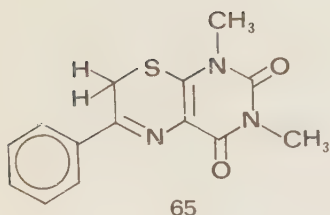
entstehenden Niederschläge wurden abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Die Rohprodukte wurden dünnschichtchromatographisch mit den auf an-

derem Wege erhaltenen 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-pyrimido-thiazinen vergli-

chen. Es zeigte sich, daß in allen Fällen ausschließlich eine 1,3-Alkylierung

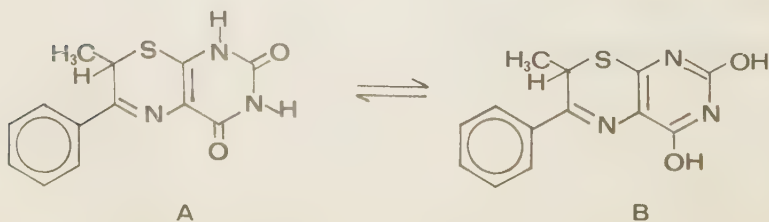
stattgefunden hatte, wobei **65**, **66** und **67** entstanden waren.



Auch die NMR-Spektren der aus den Alkylierungsreaktionen isolierten Verbindungen **65** , **66** und **67** stimmten mit den authentischen Verbindungen **8 b** , **19 b** und **20 b** überein.

II.: Methylierung mit Diazomethan ⁹⁸⁾

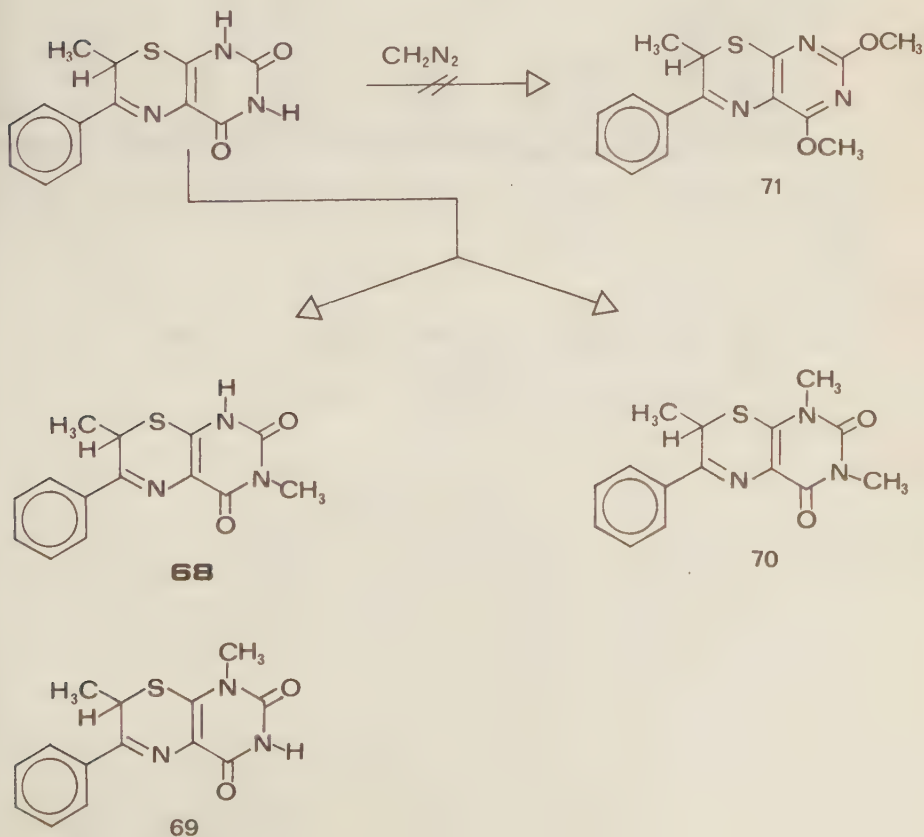
Bei der Methylierung von Lumazinen entstehen ausschließlich N-CH₃-Verbindungen, was das Vorliegen der tautomeren Iminol-Struktur ausschließt. Es war die Frage zu klären, ob die S-analogen Dihydro-Lumazine ebenfalls nur die Diketo-Struktur - A - oder auch die Iminol-Struktur -B- aufweisen:



Wir haben daher die Diazomethan-Methylierung unter den von PFLEIDERER und Mitarbeiter²³⁻²⁶⁾ angegebenen Bedingungen durchgeführt und fanden keinen Unterschied gegenüber den Lumazinen:

Als Hauptprodukt konnte das N(3)-Methylierungsprodukt **68** erhalten werden, was aufgrund der größten N-H-Acidität dieses Protons zu erwarten war.

Daneben bildet sich die isomere N(1)-CH₃-Verbindung **69** und wenig 1,3-Dimethylverbindung **70**. Die aus der Iminol-Struktur **71** zu erwartenden Iminolaether wurden nicht erhalten, was beweist, daß auch die Pyrimidothiazin-Derivate ausschließlich in der Diketo-Struktur vorliegen.



Das in Abb. 20 wiedergegebene Spektrum des Methylierungsprodukts läßt auf eine Zusammensetzung von ca. 77 % **68**, ca. 15 % **69** und ca. 8 % **70** schließen:

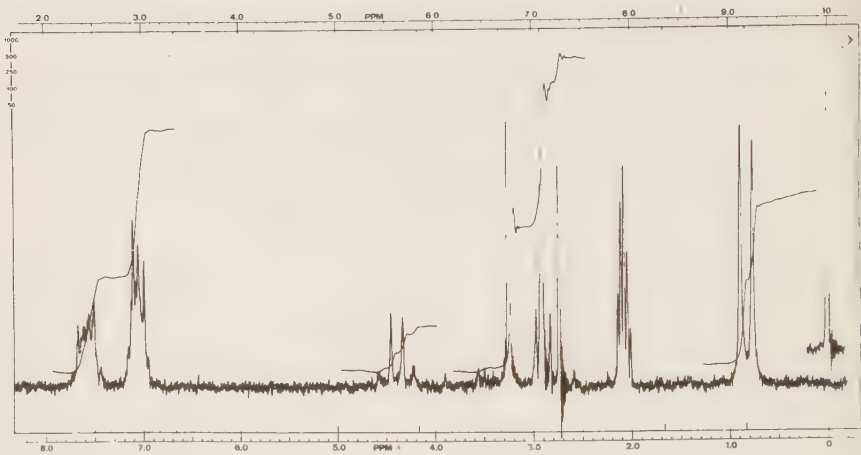
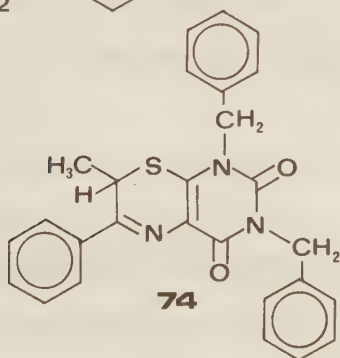
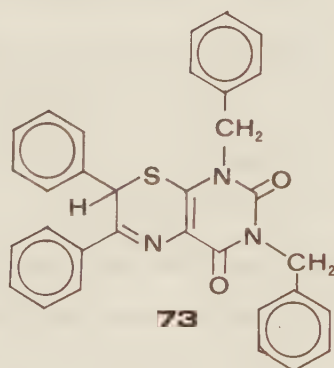
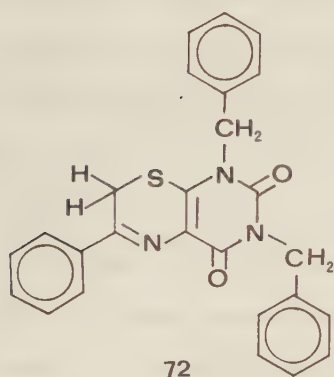


Abb.: 20 NMR-Spektrum von **68** gemessen in DMSO

(Registrierbereich um 30 Hz verschoben)

I.B.: Benzylierung

Die Benzylierung wurde bei den Verbindungen **8 a** , **19 a** und **20 a** in einer DMFA/ K_2CO_3 -Suspension mit einem Überschuß Benzylbromid unter denselben Reaktionsbedingungen durchgeführt. Auch aus diesen Umsetzungen erhielten wir Produkte, denen wir aufgrund ihrer spektralen Eigenschaften die Struktur von N-1/N-3-Benzylpyrimido-thiazinen zuordnen:



Die NMR-Spektren der Benzylierungsprodukte (Abb. 21, 22 und 23)

weisen eine Eigentümlichkeit auf: So finden wir bei den Verbindungen **73** und **74**, nicht wie bei der Verbindung **72**, für die beiden N-Benzylgruppen jeweils ein 2-H-Singulett, sondern für je eine N-Benzylgruppe ein Singulett bei $\delta = 5,2$ ppm, für die andere N-Benzylgruppe eine Aufspaltung der beiden Protonen zu einem AB-System ($\delta = 4,72-4,98$ ppm, $\delta = 5,38-5,66$ ppm).

In der Reihe der Dihydroflavine ^{1,2,5}) und Pyrimidobenzothiazine ¹⁻⁵) werden bei der Benzylierung unter identischen Bedingungen hauptsächlich C-(4a)-Benzylverbindungen erhalten, die ebenfalls ein AB-System zeigen. Die δ -Werte liegen allerdings in einem ganz anderen Bereich, so daß die Möglichkeit der Bildung ähnlicher C-Benzylverbindungen auszuschließen ist.

Der Beweis, daß ausschließlich N-(1) und N-(3)-Benzylverbindungen erhalten worden waren, konnte zusätzlich dadurch erbracht werden, daß sich diese Verbindungen durch Entschwefelung in Pyrrolopyrimidine umlagern lassen, die mit den auf anderem Wege hergestellten 1,3-Dibenzylpyrrolopyrimidinen identisch sind ⁷⁶⁾.

Die Aufspaltung einer N-Benzylgruppe läßt sich nur dadurch erklären, daß die N-(1)-Benzylgruppe durch Substituenten in 7-Stellung sterisch behindert sein muß. Beim Versuch, durch Hochtemperatur-NMR-Messungen das Auftreten Rotamerer zu bestätigen, erfolgte Umlagerung zu Pyrrolopyrimidinen.

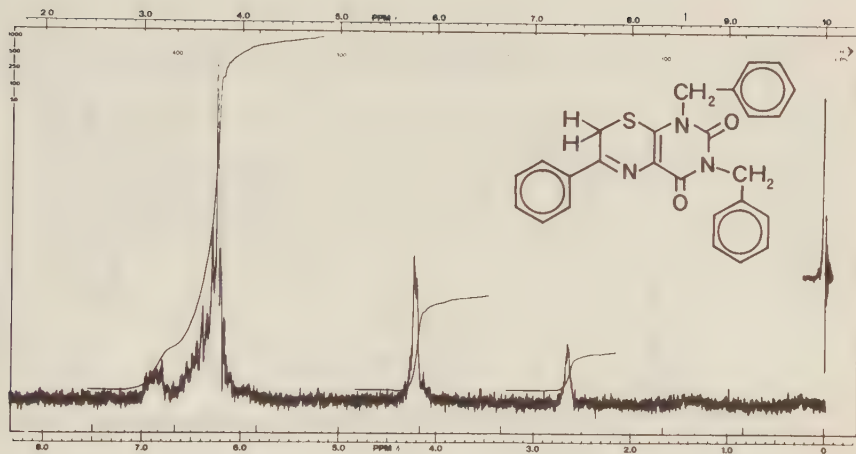


Abb.: 21 NMR-Spektrum von **72** gemessen in CDCl_3

(Registrierbereich um 60 Hz verschoben)

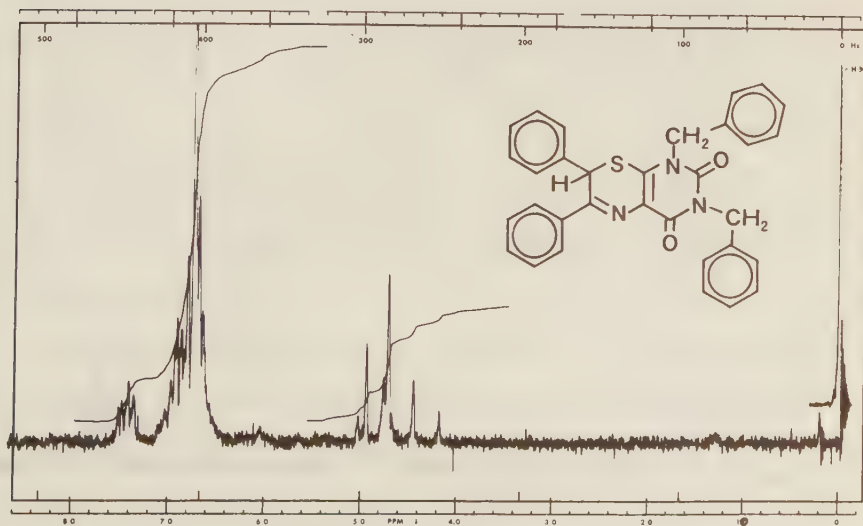


Abb.: 22 NMR-Spektrum von **73** gemessen in CDCl_3

(Registrierbereich um 30 Hz verschoben)

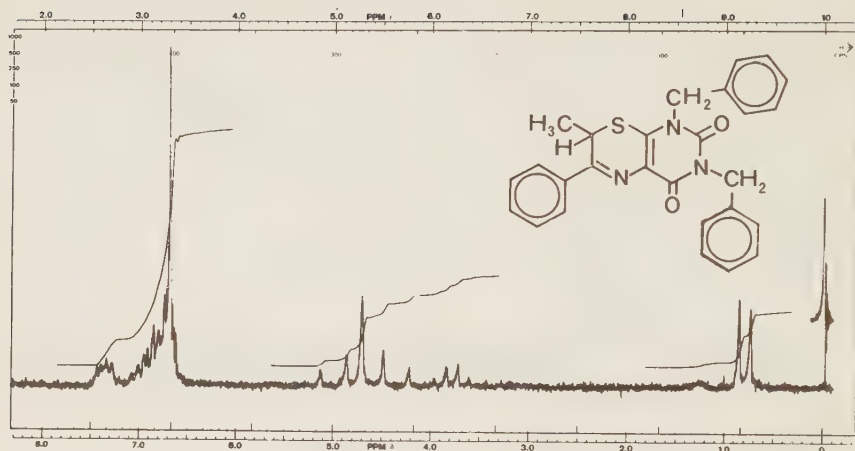


Abb.: 23 NMR-Spektrum von 74 gemessen in CDCl_3

(Registrierbereich um 30 Hz verschoben)

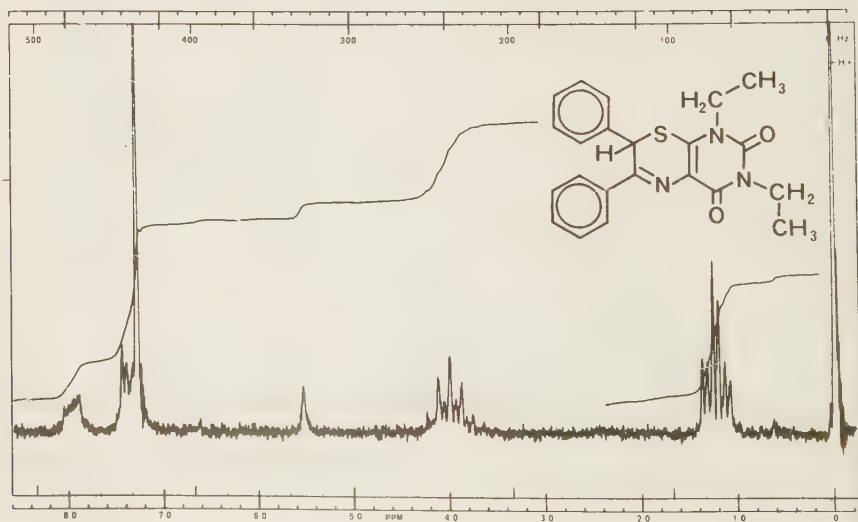
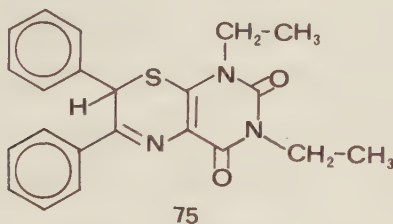


Abb.: 24 NMR-Spektrum von 75 gemessen in CDCl_3

I.C.: Aethylierung

Die Aethylierung wurde mit Aethylbromid unter den obigen Bedingungen durchgeführt und ergab in allen Fällen die entsprechenden N-(1)/N-(3)-Aethyl-Derivate, wie z.B. Verbindung **75**.



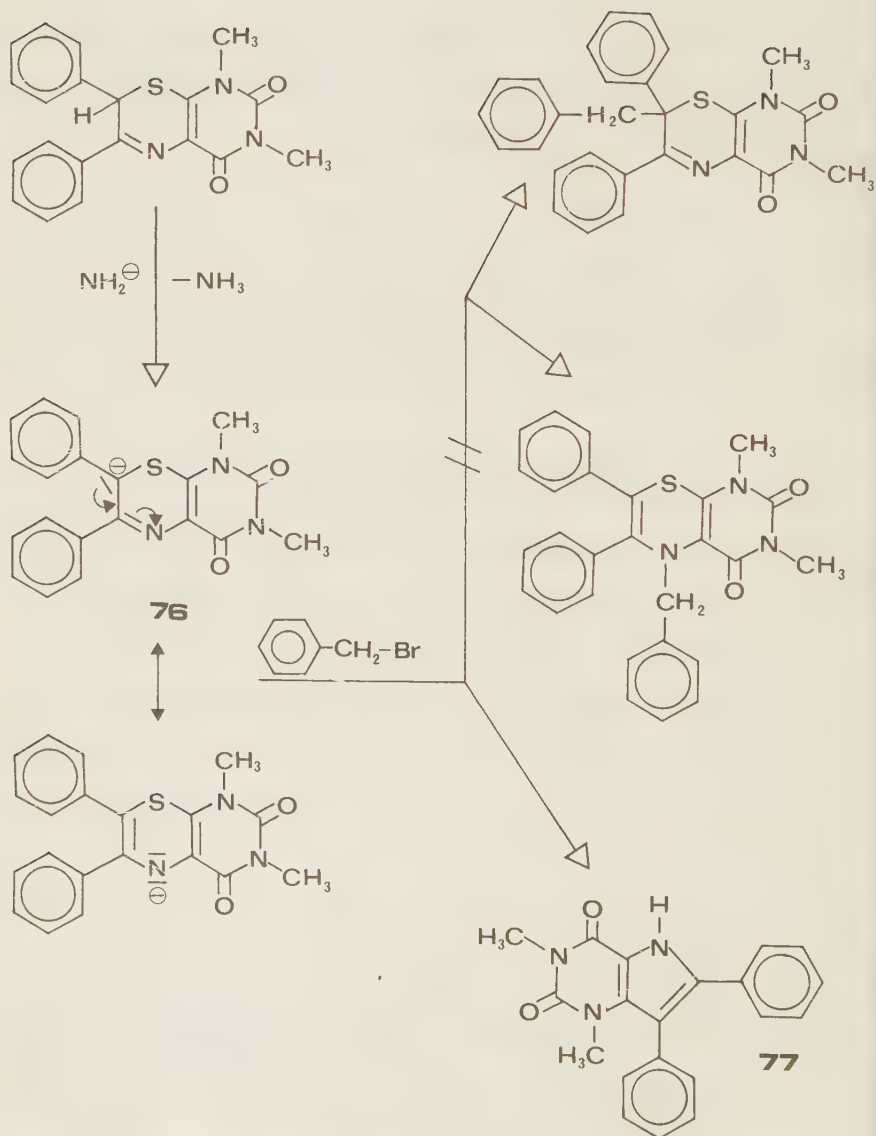
III.: Benzylierung in NaNH_2 /Toluol-Suspension

Bei den Alkylierungsreaktionen in DMFA/ K_2CO_3 -Suspension war in keinem Falle ein Angriff am Thiazin-Teil des Moleküls erfolgt, was als weitere Bestätigung der 7,8-Dihydro-Struktur angesehen werden kann.

Wir haben nun versucht, unter veränderten Reaktionsbedingungen die 1,3-Dialkylverbindungen weiter zu alkylieren, um die Reaktivität der N-(5)- bzw. C-(7)-Position im Anion **76** gegenüber Alkylierungsmitteln kennenzulernen.

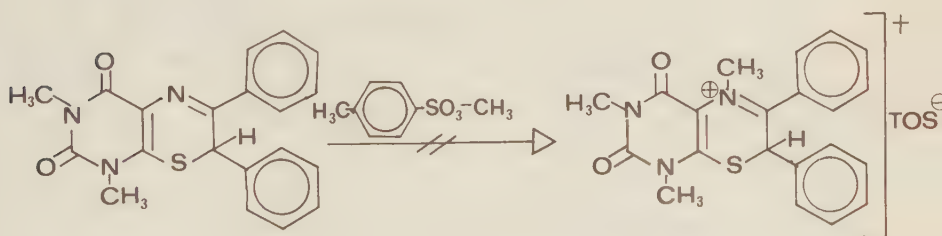
Als geeignete Base zur Freisetzung des Anions **76** erschien uns NaNH_2 , das wir in einer Toluol-Suspension mit dem Pyrimidothiazin reagieren ließen und anschließend mit Benzylbromid umsetzten.

In allen Fällen verlief der Versuch der Benzylierung am Thiazin-Teil des Pyrimidothiazin-Systems anders als erwartet:



Unter Eliminierung des Schwefels aus den Pyrimidothiazinen entstanden die entsprechenden Pyrrolo-pyrimidine **77**.

Unsere vorherigen Untersuchungen ergaben, daß der N-(5)-Stickstoff im Thiazin-System sehr leicht protoniert werden kann und die langwellige UV-Absorptionsbande dabei stark bathochrom verschoben wird. Nach PFLEIDERER und MENGEL⁶¹⁾ kann in sterisch wenig bzw. ungehinderten Systemen Protonierung und Quartärsalzbildung am selben nucleophilen Zentrum erfolgen, wobei allerdings zum Einleiten der Reaktion, z.B. mit Alkylhalogeniden oder p-Toluolsulfonsäureester, Temperaturen zwischen 100° und 130° erforderlich sind. Da unter diesen Bedingungen die Pyrimidothiazine nicht mehr stabil sind, versuchten wir die gleiche Reaktion unter mildereren Bedingungen durchzuführen:

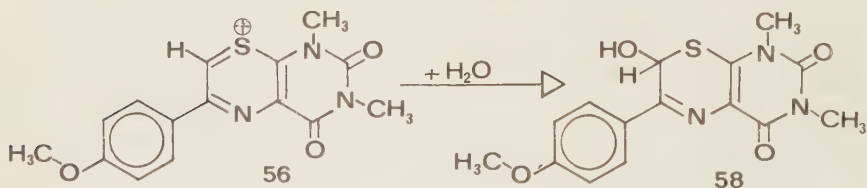


Unsere Versuche blieben unter diesen Bedingungen ohne Ergebnis: wir erhielten jedesmal die Ausgangssubstanz zurück.

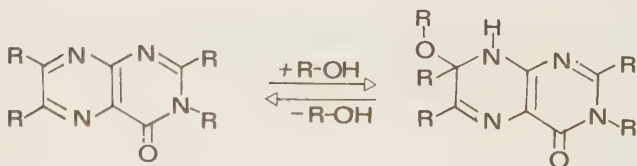
VI. Eigenschaften und Reaktionen von Pteridin-analogen

Pyrimido-thiazin Derivaten

Die bei der vollständigen Oxidation erhaltenen Thiazoniumkationen vom Typ 56 sollten geeignete Ausgangsverbindungen für die Synthese 7-substituierter Dihydroverbindungen sein. Ein erstes Beispiel für das Gelingen solcher Reaktionen war das bei der Dimerisierung des p-Methoxy-pyrimidothiazins 57 als Nebenprodukt isolierte 7-Hydroxy-Derivat 58, das durch kovalente Hydratisierung aus 56 entsteht: (s. Abb. 28/29, S. 103)



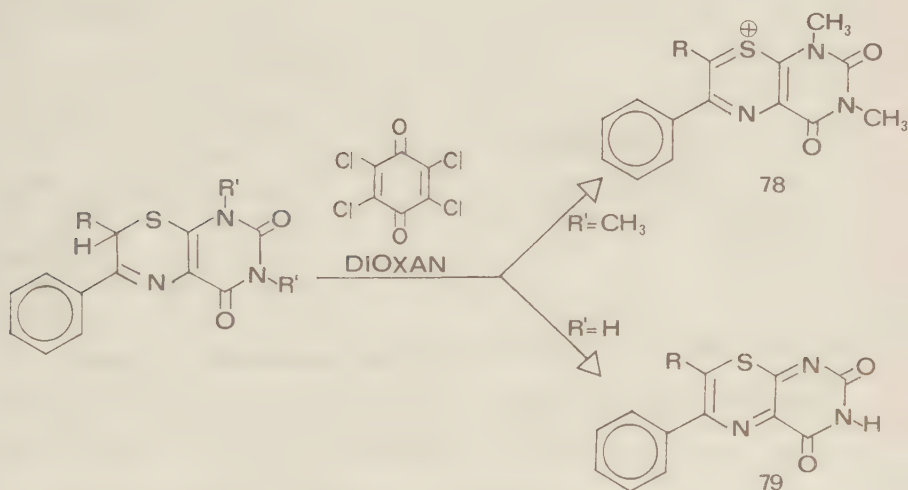
Ähnliche nucleophile Additionen sind bei Pteridinen möglich: ^{99, 100)}



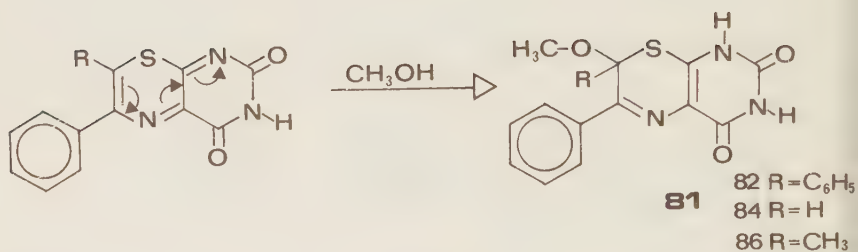
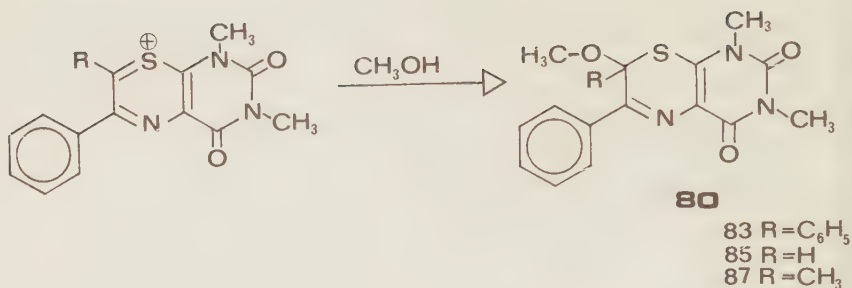
Wegen der größeren Stabilität der 7,8-Dihydro-Verbindungen sollten bei Pyrimidothiazinen solche nucleophilen Additionen zu stabilen Produkten führen.

Als geeignete Methode zur Herstellung der Ausgangsverbindungen für diese

Reaktionen erwies sich die Dehydrierung der Dihydroverbindungen mit Chloranil in Dioxan, wobei entweder Salze vom Typ **78** anfallen, oder beim Einsatz von 1,3-unsubstituierten Pyrimidothiazinen die rot gefärbten Oxidationsprodukte vom Typ **79** :



Die Reaktionsfähigkeit dieser Verbindungen in Additionsreaktionen zeigte sich schon beim Versuch, sie in reiner Form durch Umkristallisieren aus Alkoholen, z.B. Methanol darzustellen. Beim Erwärmen in Methanol tritt rasch Entfärbung der roten Lösungen ein und beim Erkalten kristallisieren hellgelbe Substanzen aus, die wir als Additionsverbindungen vom Typ **80u.81** identifizieren konnten:



Wir haben daher eine größere Anzahl von Additionsverbindungen des Typs

80 bzw. **81** nach einem vereinfachten Verfahren hergestellt: durch

Erhitzen der Ausgangsverbindungen in Methanol in Anwesenheit von Chloranil.

Die Struktur der so erhaltenen 7-Methoxy-pyrimido-thiazine wurde massen-spektroskopisch, NMR-, UV- und IR-spektroskopisch ermittelt.

Im Massenspektrum ist charakteristisch, daß thermisch leicht CH₃OH-Abspaltung erfolgt, im übrigen findet man die für Pyrimido-thiazin-Derivate typische Fragmentierung.

Die NMR-Spektren zeichnen sich durch charakteristische Unterschiede zwischen Ausgangssubstanz und Additionsprodukt aus:

a.) Bei den 6,7-Diphenyl-substituierten Verbindungen fehlt im Additions=

produkt das Singulett für das H-Atom am C(7), dafür tritt bei $\delta = 3,42$ ppm ein 3-Protonen-Singulett für die $-O-CH_3$ -Gruppe auf:

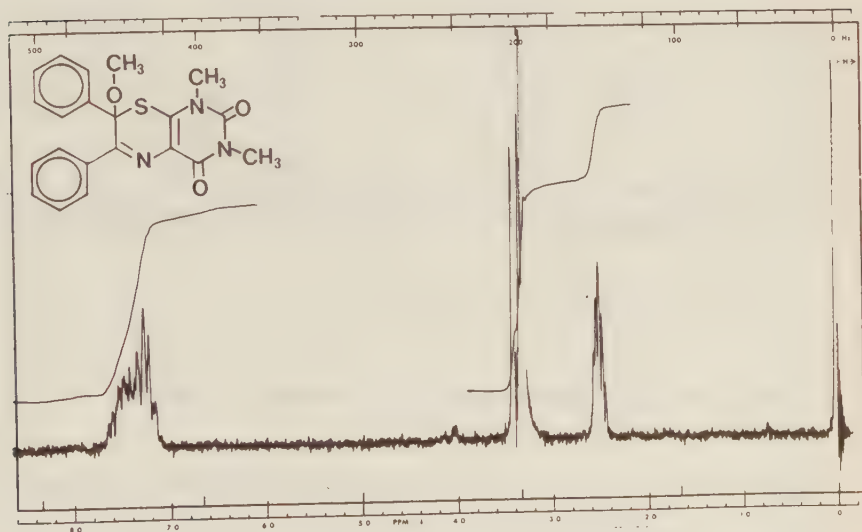


Abb.: 25 NMR-Spektrum von **83** gemessen in DMSO

b.) In ähnlicher Weise verändert sich das NMR-Spektrum der 6-Phenyl-7-methyl-Verbindungen: die Methylgruppe am C(7) wird als 3-Protonen-Singulett bei $\delta = 1,82$ ppm registriert, das Quartett bei $\delta = 4,9$ ppm fällt weg, dafür findet sich ein Signal für die $-O-CH_3$ -Gruppe bei $\delta = 3,46$. (s. Abb. 26)

c.) Die am C(7) unsubstituierten Verbindungen **84** und **85** zeigen ein ähnliches NMR-Spektrum: (s. Abb. 27 und Tabelle V)

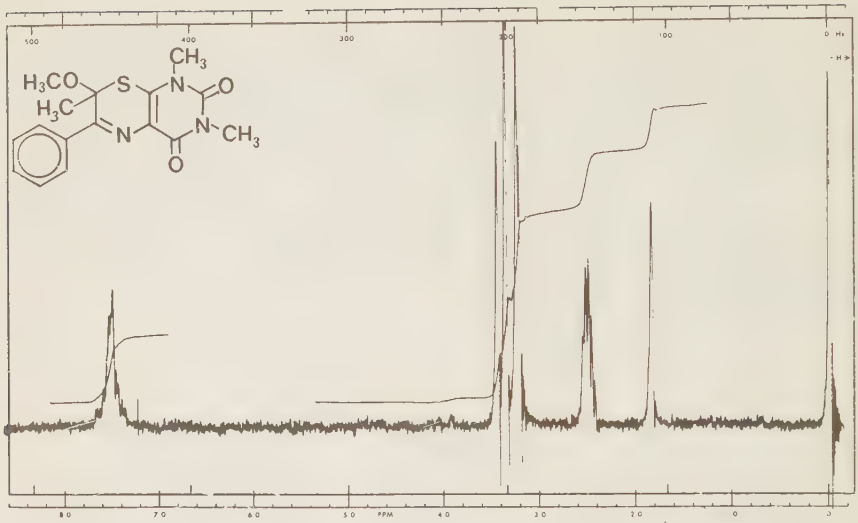


Abb.: 26 NMR-Spektrum von 87 gemessen in DMSO

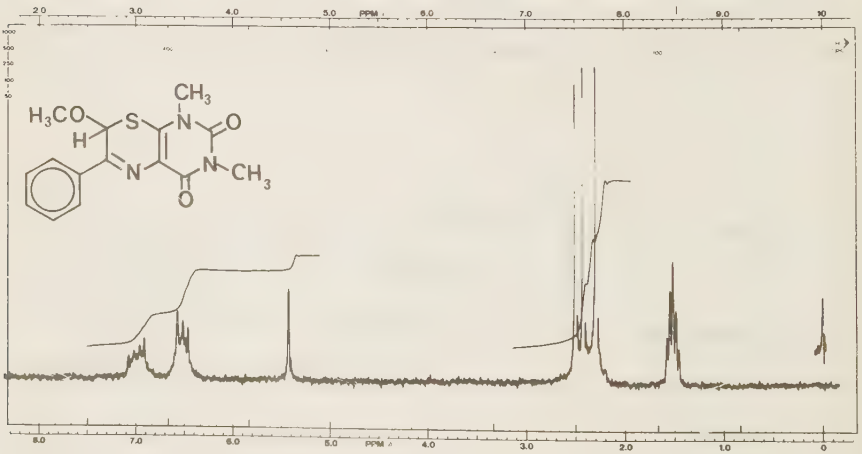


Abb.: 27 NMR-Spektrum von 85 gemessen in DMSO

(Registrierbereich um 60 Hz verschoben)

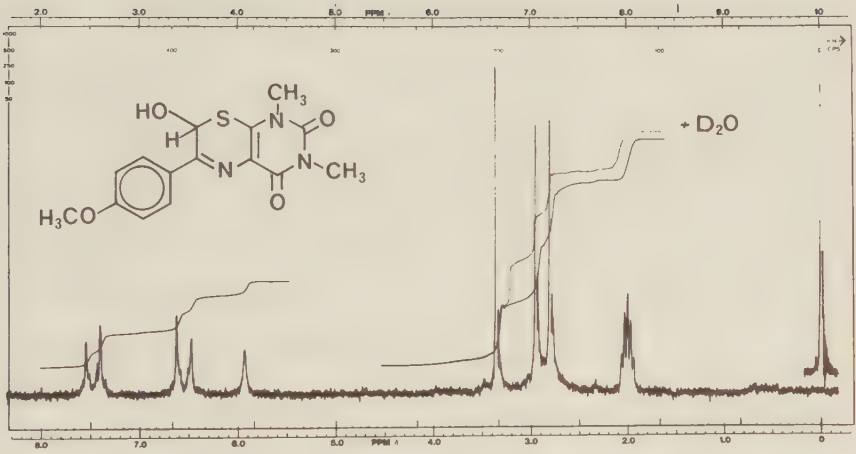


Abb.: 28 NMR-Spektrum von 58 gemessen in DMSO

(Registrierbereich um 30 Hz verschoben)

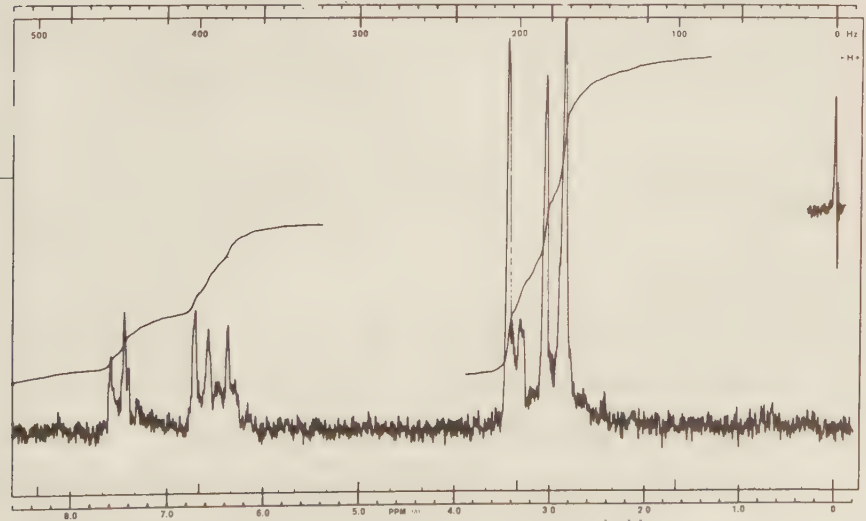


Abb.: 29 NMR-Spektrum von 58 gemessen in AsCl₃

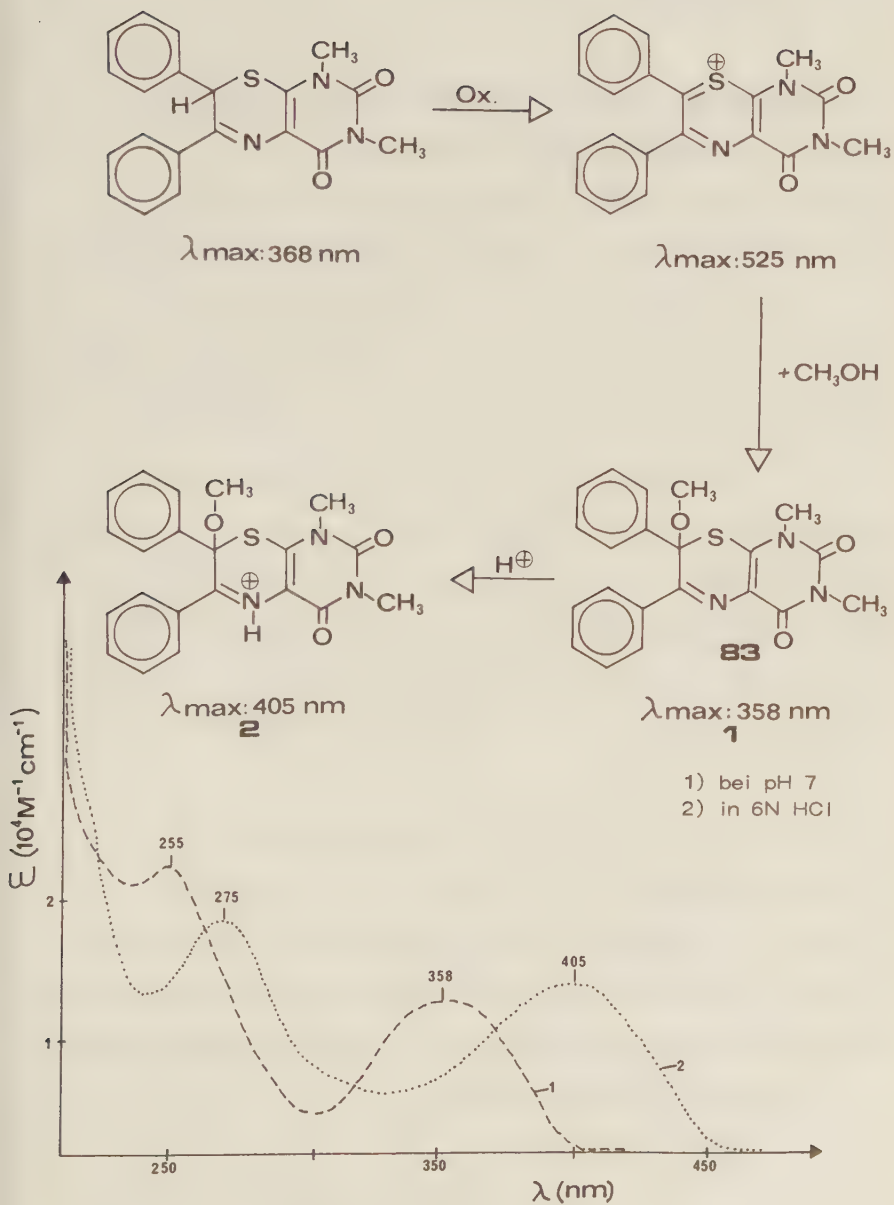
Tabelle.: **V** σ -Werte der Verbindungen **82 - 87**

Nr.:	Lösungsmittel	-NH	Aromat	C-H	O-CH ₃	N-CH ₃
82	DMSO	11,3/10,8	10H		3,3 s	
		s	7,1-7,6 m			
83	DMSO		10H		3,42 s	3,36/3,3
			7,1-7,6 m			s
84	DMSO	11,6/11,2	5H	6,26 s	3,4 s	
		s	7,4-8,0 m			
85	DMSO		5H	6,42 s	3,4 s	3,5/3,3
			7,4-8,1 m			s
86	DMSO	11,6/11,2	5H	C-CH ₃	3,3 s	
		s	7,4-8,1 m	1,8 s		
87	DMSO		5H	C-CH ₃	3,46 s	3,32/3,2
			7,4-7,7 m	1,82 s		s

Die Elektronenspektren der Additionsverbindungen zeigen nur geringe Unterschiede zu den 7-H-Verbindungen, und der Verlauf der Additionsreaktion läßt sich gut spektral verfolgen:

Das 7,8-Dihydro-pyrimido-thiazin **19 b** besitzt in neutraler Lösung ein langwelliges Maximum bei 368 nm, das Dehydrierungsprodukt absorbiert bei 525 nm und das Additionsprodukt bei 358 nm.

Auch die für eine 7,8-Dihydro-Struktur typische bathochrome Verschiebung bei Protonierung am N(5) ist als Beweis für das Vorliegen der Struktur **83** anzusehen:

Abb.: 30 UV-Spektrum von **83**

VII.: Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde über Darstellung und Reaktionen verschiedener Pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin-Derivate berichtet.

Aus 6-Thiouramil-Derivaten entstehen durch Kondensation mit halogenierten Acetophenonen, z.B. α -Brom-acetophenon-Derivate, Desylchlorid und α -Brompropiofenon Pyrimido-thiazin-Derivate, deren Struktur massenspektroskopisch und mit Hilfe von NMR- und IR-Spektren aufgeklärt werden konnte. Die 7,8-Dihydro-Struktur dieser Verbindungsklasse konnte durch UV- und ESR-spektroskopischen Vergleich mit den entsprechenden Dihydropteridinen festgelegt werden.

Bei der Reaktion von 6-Thiouramil-Derivaten mit α -Halogenacetophenonen in Dimethylformamid entstehen neben den erwarteten Pyrimidothiazin-Derivaten unter Abspaltung von Schwefel Pyrrole [3,2-d] pyrimidine, deren Struktur auf chemischem Wege sowie mit Hilfe von UV-, NMR- und IR-Spektren bewiesen wurde.

Bei der Kondensation von Brombrenztraubensäureaethylester und 2-Brom-4'-methoxy-acetophenon mit 1,3-Dimethyl-6-thiouramil sowie aus 1,3-Dimethyl-6-(4'-nitrophenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin erhielten wir dimere Verbindungen. Mit Hilfe der bei der Interpretation der ESR-Spektren gewonnenen Erkenntnissen konnte der Mechanismus dieser Dimerisierungsreaktionen geklärt werden.

Die von uns durchgeführten Alkylierungsreaktionen bestätigen das Vorliegen einer Diketo-Struktur.

Das H an C(7) erwies sich als besonders reaktionsfähig: So konnten mit Hilfe von Dehydrierungsmitteln bzw. über das Thiazoniumkation nucleophile Additionsreaktionen durchgeführt werden, die zu den entsprechenden 7-Methoxy- bzw. 7-Hydroxy-Addukten führten. Die Strukturen dieser Verbindungen konnten massenspektroskopisch und mit Hilfe von NMR- und UV-Spektren geklärt werden.

Wie die Moleküleigenschaften der Dihydropteridin-Analogen, ihr Verhalten in Redox-Reaktionen, hier besonders die große Ähnlichkeit der Monohydro radikalstufe zeigen, macht sich der Austausch von N(8) in Pteridinen gegen Schwefel für die Gesamtreaktivität des Systems nur geringfügig bemerkbar, was die Erwartung zuläßt, daß diese Verbindungen interessante biochemische und evtl. pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die gegenwärtig tierexperimentell untersucht werden.

PRAKTISCHER TEIL

I.: Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>II.: Allgemeine Angaben</u>	115
<u>III.: Darstellung von Ausgangsverbindungen</u>	116
<u>IV.: Allgemeine Arbeitsvorschriften</u>	118
<u>V.: Darstellung verschiedener Pyrimido-thiazin-Derivate</u>	119
<u>V.1.: Umsetzungen mit α-halogenierten Acetophenon-Derivaten</u>	119
V.1.1.: 6-Phenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8a)	119
V.1.2.: 1,3-Dimethyl-6-phenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8b)	119
<u>V.2.: Umsetzungen mit verschieden kernsubstituierten α- Halogenacetophenon-Derivaten</u>	120
V.2.1.: 6-(p-Bromphenyl)-2,4-dioxo [4,5-b] [1,4] thiazin (8c)	121
1,3-Dimethyl-6-(p-bromphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8d)	121
6-(p-Methoxyphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8l)	121
1,3-Dimethyl-6-(p-methoxyphenyl)-2,4-dioxo- pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8m)	121
6-(p-Methylphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8e)	121
1,3-Dimethyl-6-(p-methylphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8f)	121
6-(p-Nitrophenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8p)	121

V.2.1.: 1,3-Dimethyl-6-(p-nitrophenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8r)	121
V.2.2.: 6-(2',5'-Dimethoxyphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8 g)	123
V.2.3.: 1,3-Dimethyl-6-(2',5'-dimethoxyphenyl)-2,4-dioxo- pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8 h)	123
V.2.4.: 6-(3'-Methoxyphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8 i)	124
V.2.5.: 1,3-Dimethyl-6-(3'-methoxyphenyl)-2,4-dioxo- pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8 k)	124
V.2.6.: 6-(2'-Methoxyphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8 n)	125
V.2.7.: 1,3-Dimethyl-6-(2'-methoxyphenyl)-2,4-dioxo- pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8 o)	125
<u>V.3.: Umsetzungen mit β^3-substituierten α-Halogenketonen</u>	126
V.3.1.: 6,7-Diphenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (19 a)	126
V.3.2.: 1,3-Dimethyl-6,7-diphenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (19 b)	126
V.3.3.: 6-Phenyl-7-methyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (20 a)	127
V.3.4.: 1,3-Dimethyl-6-phenyl-7-methyl-2,4-dioxo- pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (20 b)	127

V.4.: Umsetzungen mit aliphatischen α -Halogenketonen

V.4.1.: 1,3-Dimethyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-pyrimido

[4,5-b] [1,4] thiazin (22) 128

V.4.2.: 1,3-Dimethyl-6-methyl-2,4-dioxo-pyrimido

[4,5-b] [1,4] thiazin (25) 128

V.5.: Umsetzungen mit β -Halogen α -ketosäure-Derivaten

V.5.1.: 7-Methyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4]

thiazin-carbonsäure-(6) . H_2O (29 a) 129

V.5.2.: 1,3-Dimethyl-7-methyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b]

[1,4] thiazin-carbonsäure-(6) . 2 H_2O (29 b) 129

VI.: Darstellung verschiedener Pyrrolo-pyrimidin-Derivate .. 130VI.1.: Allgemeine Arbeitsvorschriften 131

VI.2.: 6-Phenyl-2,4-dioxo-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (41 a) . 132

6-(p-Bromphenyl)-2,4-dioxo-pyrrolo [3,2-d]

pyrimidin (41 b) 132

1,3-Dimethyl-6-(p-Bromphenyl)-2,4-dioxo-

pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (41 c) 132

6,7-Diphenyl-2,4-dioxo-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (41 d) 132

1,3-Dimethyl-6,7-diphenyl-2,4-dioxo-pyrrolo

[3,2-d] pyrimidin (41 e) 132

VII.: Darstellung dimerer Pyrimido-thiazin -Derivate 134

VII.1.: Bis-1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4]

thiazin-carbonsäureäthylester-(6) (60) 134

VII.2.: Bis-1,3-Dimethyl-6-(4'-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-

pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (57) 134

VII.3.: Bis-1,3-Dimethyl-6-(4'-nitrophenyl)-2,4-dioxo-	
pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8r dim.)	135
VIII.: Alkylierungsreaktionen an Pyrimidothiazin-Derivaten	136
VIII.1.: 1,3-Dibenzyl-6-phenyl-2,4-dioxo-pyrimido	
[4,5-b] [1,4] thiazin (72)	136
VIII.2.: 1,3-Dibenzyl-6-phenyl-7-methyl-2,4-dioxo-	
pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (74)	136
VIII.3.: 1,3-Dibenzyl-6,7-diphenyl-2,4-dioxo-pyrimido	
[4,5-b] [1,4] thiazin (73)	137
VIII.4.: 1,3-Diaethyl-6,7-diphenyl-2,4-dioxo-pyrimido	
[4,5-b] [1,4] thiazin (75)	138
IX.: Nucleophile Addition an Pyrimidothiazin-Derivaten	139
IX.1.: Allgemeine Arbeitsvorschriften	139
IX.2.: 1,3-Dimethyl-6-(4'-methoxyphenyl)-7-hydroxy-2,4-dioxo-	
pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (58)	139
IX.3.: 6-Phenyl-7-phenyl-7-methoxy-2,4-dioxo-pyrimido	
[4,5-b] [1,4] thiazin (82)	140
1,3-Dimethyl-6-phenyl-7-phenyl-7-methoxy-2,4-dioxo-	
pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (83)	140
6-Phenyl-7-methoxy-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b]	
[1,4] thiazin (84)	140
1,3-Dimethyl-6-phenyl-7-methoxy-2,4-dioxo-	
pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (85)	140

IX.3.: 6-Phenyl-7-methyl-7-methoxy-2,4-dioxo-pyrimido

[4,5-b] [1,4] thiazin (86) 140

1,3-Dimethyl-6-phenyl-7-methyl-7-methoxy-2,4-dioxo-

pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (87) 140

X.: Literaturverzeichnis 142

Lebenslauf

II.: Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Alle Schmelzpunkte wurden mit einem Lindströmgerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

UV-Spektren: Die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren erfolgte mit dem Zeiss-Photometer M 4 Q II in Methanol, soweit nicht anders angegeben.

IR-Spektren: Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 in Kaliumbromid aufgenommen.

NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60 A- bzw. T 60-Gerät aufgenommen, wobei das jeweils angegebene Lösungsmittel verwendet wurde und Tetramethylsilan als innerer Standard diente.

Massenspektren: Zum Aufnehmen der Massenspektren diente ein CH 7 Massenspektrometer Varian Mat.

ESR-Spektren *) : Die Aufnahme der ESR-Spektren erfolgte mit einem Varian E 3-Gerät.

Analysen: Die Mikroanalysen wurden ausgeführt bei Fa.I.Beetz, Kronach/OFR, sowie in der analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der Freien Universität Berlin.

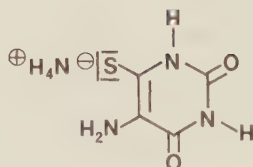
Ausbeuten: Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf einmal umkristallisierte und getrocknete Reaktionsprodukte.

*) Die Messungen wurden durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Prof.Dr.P.Hemmerich im Fachbereich Biologie der Universität Konstanz ermöglicht.

III.: Darstellung von Ausgangsverbindungen

III.1.: 6-Thiouramil-Ammoniumsalz

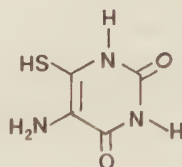
Die Darstellung erfolgte nach einer von
FISCHER und ACH¹⁰¹⁾ beschrie-
benen, von HAGER und KAISER¹⁰²⁾



veränderten Methode durch Aufspaltung
der Harnsäure mit 40 % Ammoniumsulfidlösung.

III.2.: 6-Thiouramil

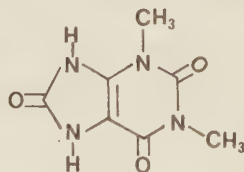
Die freie Säure wurde durch Ansäuern
der wäßrigen Ammoniumsalzlösung
mit Eisessig erhalten.



III.3.: 1,3-Dimethyl-harnsäure

Methode a:

Aus N,N'-Dimethylharnstoff und Cyan-
essigester nach einer modifizierten
Vorschrift von TRAUBE^{103, 104)}



Methode b:

Das 1,3-Dimethyl-4-amino-5-formamino-uracil wurde nach PFLEI-
DERER¹⁰⁵⁾ durch Kochen mit methanolischer Salzsäure in das Di-Hydro-
chlorid übergeführt, das dann nach der obigen Methode weiter zur Di-
methylharnsäure cyclisiert wurde.

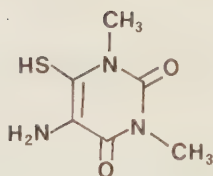
NMR-Daten (δ -Werte): gemessen in DMSO

11,8 (NH), 10,8 (NH), 3,4 (N-CH₃), 3,2 (N-CH₃)

III.4.: 1,3-Dimethyl-6-thiouramil

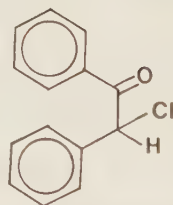
Diese Substanz wurde aus Dimethylharnsäure in Analogie zur obigen Vorschrift dargestellt.

Fp.: 290° , ab 200° Zers.



III.5.: Desylchlorid

Die Darstellung erfolgte durch Substitution der Hydroxylgruppe des Benzoin's mittels Thionylchlorid in Pyridin nach einer von WARD beschriebenen Methode ¹⁰⁶⁾ (Fp.: 66°)



NMR-Daten (δ -Werte): gemessen in DMSO

7,1 (CH), 7,3-8,16 (10 H-Aromat)

IV.: Allgemeine Arbeitsvorschriften

Methode A:

Wenn nicht anders angegeben werden 0,01 Mol 6-Thiouramil-Ammoniumsalz bzw. 1,3-Dimethyl-6-thiouramil in Anwesenheit von Basen mit 0,02 Mol des entsprechenden α -halogenierten Ketons in Methanol oder Aethanol ca. 5 Stunden unter Stickstoff rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird zum größten Teil abdestilliert, der dabei entstehende Niederschlag abgesaugt und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Methode B:

Jeweils 0,02 Mol 6-Thiouramil bzw. 1,3-Dimethyl-6-thiouramil werden in 90 ml Aethanol/Wasser (2:1) unter Stickstoff suspendiert. Dazu gibt man 0,04 Mol eines α -Halogenketons, stellt mit aethanolischer Natriumacetatlösung auf pH 6 ein und erhitzt rückfließend ca. 5 Stunden. Während des Erhitzens oder unmittelbar nach dem Erkalten fallen die Pyrimido-thiazine aus. Nach dem Absaugen wird aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Methode C:

Je 0,01 Mol der Thiouramile und α -halogenierten Ketone werden auf dem Wasserbad (60-80°) 4 Stunden unter Stickstoff in Dimethylformamid vorsichtig erwärmt. Es entsteht zunächst eine klare Lösung, aus der nach etwa der Hälfte der Reaktionszeit ein gelber Niederschlag ausfällt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

V.: Darstellung verschiedener Pyrimido-thiazin-Derivate

V.1.: Umsetzungen mit α -halogenierten Acetophenon-Derivaten

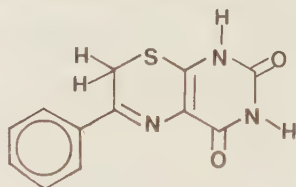
V.1.1.: 6-Phenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin 8a

gelbe Nadeln (Methanol)

Fp.: 305° Zers.

$C_{12}H_9N_3O_2S$ (259,3)

Mol.Gew.: 259 (massensp.)



Nach Methode B werden 6-Thiouramil

und ω -Chlor-acetophenon in Aethanol/Wasser umgesetzt, der gelbbraune

Niederschlag mit viel Wasser und etwas Chloroform gewaschen und bei

100° getrocknet.

Ausbeute: 82 % d.Th.

Ber. % : 55,58 C, 3,50 H, 16,21 N, 12,37 S

Gef. % : 55,58 , 3,60 , 16,19 , 12,05

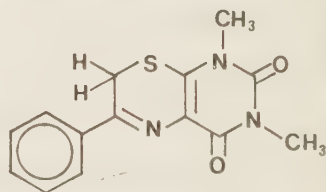
V.1.2.: 1,3-Dimethyl-6-phenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin 8b

hellgrüne Nadeln (Methanol)

Fp.: 241°

$C_{14}H_{13}N_3O_2S$ (287,4)

Mol.Gew.: 287 (massensp.)



Nach Methode A werden 0,1 Mol

1,3-Dimethyl-6-thiouramil und 0,02 Mol ω -Chloracetophenon in 150 ml

Methanol unter Zusatz von 0,05 Mol Triäthylamin umgesetzt. Die braun=rote Lösung wird noch heiß eingeeengt, aus der beim Abkühlen hellgrüne

Kristalle erhalten werden. Diese werden abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet.

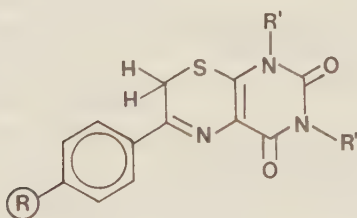
Ausbeute: 52 % d.Th.

Ber. % : 58,51 C, 4,56 H, 14,62 N, 11,17 S

Gef. % : 58,22 , 4,61 , 14,58 , 11,18

V.2.: Umsetzungen mit verschiedenen kernsubstituierten α -Halogen-acetophenon-Derivaten

V.2.1.: Durch Umsetzung von ω -Bromphenacylbromid, ω -Brom-4-methoxy-acetophenon, ω -Brom-4-methyl-acetophenon und 2-Brom-4'-nitro-acetophenon mit den entsprechenden Thiouramilen nach Methode B wurden folgende Pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin-Derivate erhalten:



(R) =		Nr.:	Fp.:	umkrist.	Ausbeute
	R' =			aus:	d.Th.
Br	8 c	310°	Zers.	Eisessig	91 %
	H			gelbe Kristalle	
Br	8 d	217°		Methanol	56 %
	CH ₃			gelbgrüne Nadeln	
O-CH ₃	8 l	292°		Eisessig	92 %
	H			gelbe Blättchen	
O-CH ₃	8 m	182°		Methanol	85 %
	CH ₃			gelbe Blättchen	
CH ₃	8 e	über 340°		Eisessig	70 %
	H			hellgelbes Pulver	
CH ₃	8 f	220°		Aethanol	75 %
	CH ₃			hellgelbe Nadeln	
NO ₂	8 p	über 340°			72 %
	H			gelboranges Pulver	
NO ₂	8 r	ab 255°	Zers.		78 %
	CH ₃			gelbes Pulver	

Summenformel	Mol.Gew.	Ber. %:	C,	H,	N,	S,	Br
	massensp.	Gef. %:	C,	H,	N,	S,	Br
$C_{12}H_8N_3O_2SBr$	337/339	42,60	, 2,39	, 12,43	, 9,43	, 23,69	
338,2		42,30	, 2,45	, 12,25	, 9,24	, 23,61	
$C_{14}H_{12}N_3O_2SBr$	365/367	45,90	, 3,30	, 11,48	, 8,76	, 21,82	
366,3		45,78	, 3,41	, 11,52	, 8,50	, 21,80	
$C_{13}H_{11}N_3O_3S$	289	53,97	, 3,83	, 14,52	, 11,08		
289,3		53,80	, 3,62	, 14,40	, 10,92		
$C_{15}H_{15}N_3O_3S$	317	56,77	, 4,76	, 13,24	, 10,10		
317,4		57,34	, 5,08	, 13,21	, 10,04		
$C_{13}H_{11}N_3O_2S$	273	57,13	, 4,05	, 15,37	, 11,73		
273,3		56,74	, 4,16	, 14,92	, 11,41		
$C_{15}H_{15}N_3O_2S$	301	59,78	, 5,02	, 13,94	, 10,64		
301,4		59,84	, 5,02	, 14,09	, 10,73		
$C_{12}H_8N_4O_4S$	304						
304,3							
$C_{14}H_{12}N_4O_4S$	332	50,60	, 3,64	, 16,86	, 9,65		
332,3		50,60	, 3,78	, 16,36	, 9,45		

V.2.2.: 6-(2',5'-Dimethoxyphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4]

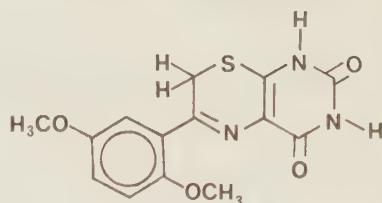
thiazin 8 g

gelbe Kristalle (Methanol)

Fp.: 218° Zers.

C₁₄H₁₃N₃O₄S (319,3)

Mol.Gew.: 319 (massensp.)



Das Ammoniumsalz des 6-Thiouramils und 2-Brom-2',5'-dimethoxy-acetophenon werden nach Methode A in einem Methanol-Wasser-Gemisch umgesetzt. Es scheidet sich ein gelbbrauner Niederschlag ab, er wird scharf abgesaugt, mit Wasser und Aethanol gewaschen und im Trockenschrank bei 100° getrocknet.

Ausbeute: 75 % d.Th.

Ber. % : 52,65 C, 4,11 H, 13,16 N, 10,04 S

Gef. % : 51,95 , 4,05 , 12,82 , 9,78

V.2.3.: 1,3-Dimethyl-6-(2',5'-dimethoxyphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido

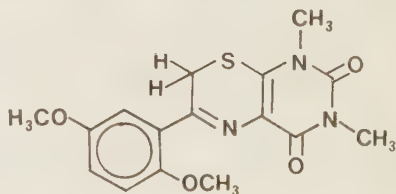
[4,5-b] [1,4] thiazin 8 h

gelbe Nadeln (Methanol)

Fp.: 190°

C₁₆H₁₇N₃O₄S (347,4)

Mol.Gew.: 347 (massensp.)



Zu einer Lösung von 1,8 g 1,3-Dimethyl-6-thiouramil in 30 ml Wasser und 40 ml Aethanol gibt man 5 g 2-Brom-2',5'-dimethoxy-acetophenon. Die Reaktionslösung wird mit Pyridin auf ca. pH 6 eingestellt und man kocht 4 Stunden unter Rückfluß. Das gelbe mikrokristalline Produkt wird

abgesaugt, mit Wasser und etwas Aethanol gewaschen und bei 100° ge-
trocknet.

Ausbeute: 80 % d.Th.

Ber. % : 55,32 C, 4,93 H, 12,10 N, 9,23 S

Gef. % : 55,15 , 5,11 , 12,02 , 9,18

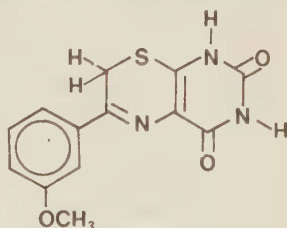
V.2.4.: 6-(3'-Methoxyphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin 8 i

weißgelbes Pulver (Methanol)

Fp.: 270° Zers.

$C_{13}H_{11}N_3O_3S$ (289,3)

Mol.Gew.: 289 (massensp.)



Nach Methode A werden 6 g Ammonium=

salz des 6-Thiouramils in 100 ml Methanol und 45 ml Wasser suspen=

diert. Dazu gibt man 10 g 2-Brom-3'-methoxy-acetophenon und erhitzt ca.

5 Stunden am Rückfluß. Aus der kalten Lösung scheiden sich gelbe

Kristalle ab, die nach dem Absaugen mit Wasser und Aethanol gewaschen

werden.

Ausbeute: 86 % d.Th.

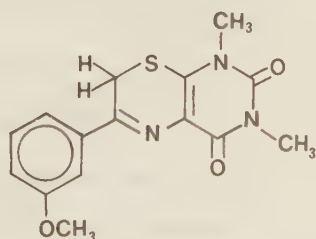
V.2.5.: 1,3-Dimethyl-6-(3'-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin 8 k

gelbe Blättchen (Methanol)

Fp.: 209°

$C_{15}H_{15}N_3O_3S$ (317,4)

Mol.Gew.: 317 (massensp.)



Man löst 2g 1,3-Dimethyl-6-thiouramil nach Methode C in 80 ml DMFA, versetzt die Lösung mit 4g 2-Brom-3'-methoxy-acetophenon und erwärmt unter Rühren auf 60°. Nach etwa einer Stunde bildet sich ein hellgelber Niederschlag, der nach dem Erkalten der Lösung mit viel Aethanol und wenig Wasser gewaschen wird.

Ausbeute: 85 % d.Th.

Ber. % : 56,77 C, 4,76 H, 13,24 N, 10,10 S

Gef. % : 57,08 , 4,96 , 13,19 , 10,06

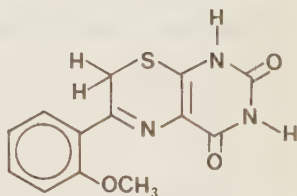
V.2.6.: 6-(2'-Methoxyphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin 8n

gelbes Pulver (Eisessig)

Fp.: ab 290° Zers.

$C_{13}H_{11}N_3O_3S$ (289,3)

Mol.Gew.: 289 (massensp.)



Nach Methode A wird 2-Brom-2'

methoxy-acetophenon mit dem Ammoniumsalz des 6-Thiouramils umgesetzt.

Ausbeute: 65 % d. Th.

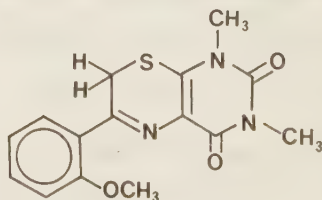
V.2.7.: 1,3-Dimethyl-6-(2'-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin 8o

gelbe Nadeln

Fp.: 215°

$C_{15}H_{15}N_3O_3S$ (317,4)

Mol.Gew.: 317 (massensp.)



2-Brom-2'-methoxy-acetophenon wird mit 1,3-Dimethyl-6-thiouramil in Anwesenheit von Pyridin nach Methode A umgesetzt.

Ausbeute: 56 % d.Th.

V.3.: Umsetzungen mit β -substituierten α -Halogenketonen

V.3.1.: 6,7-Diphenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin **19 a**

feine gelbe Nadeln (Aceton)

Fp.: 212°

$C_{18}H_{13}N_3O_2S$ (335,4)

Mol.Gew.: 335 (massensp.)

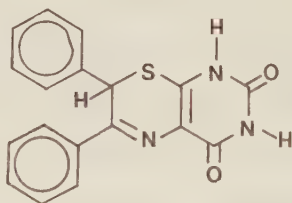
Nach Methode B aus 6-Thiouramil

und Desylchlorid.

Ausbeute: 84 % d.Th.

Ber. % : 64,46 C, 3,93 H, 12,53 N, 9,56 S

Gef. % : 64,92 , 4,19 , 12,43 , 9,68



V.3.2.: 1,3-Dimethyl-6,7-diphenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4]

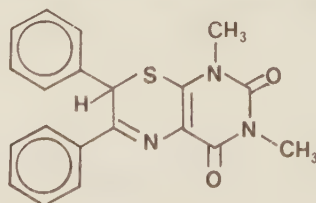
thiazin **19 b**

gelbgrüne Nadeln (Aethanol)

Fp.: 265° Zers.

$C_{20}H_{17}N_3O_2S$ (363,4)

Mol.Gew.: 363 (massensp.)



1,3-Dimethyl-6-thiouramil und Desylchlorid werden nach Methode C umgesetzt. Die Ausbeute erhöht sich auf 86 % d.Th., wenn die Reaktion nach Methode B erfolgt.

Ausbeute: 54 % d.Th.

Ber. % : 66,09 C, 4,74 H, 11,65 N, 8,81 S

Gef. % : 66,06 , 4,61 , 11,57 , 8,83

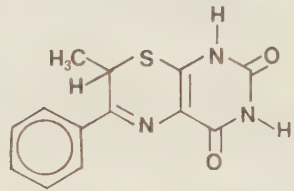
V.3.3.: 6-Phenyl-7-methyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin **20 a**

gelbe Nadeln (Aethanol)

Fp.: 272° Zers.

$C_{13}H_{11}N_3O_2S$ (273,3)

Mol.Gew.: 273 (massensp.)



Nach Methode B werden 6-Thiouramil

und α -Brompropiophenon umgesetzt.

Ausbeute: 60 % d.Th.

Ber. % : 57,13 C, 4,06 H, 15,37 N, 11,73 S

Gef. % : 57,24 , 3,91 , 15,42 , 11,42

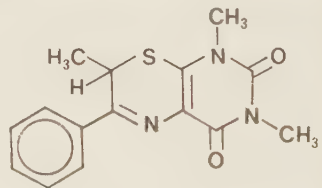
V.3.4.: 1,3-Dimethyl-6-phenyl-7-methyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin **20 b**

hellgrüne Nadeln (Methanol)

Fp.: 195°

$C_{15}H_{15}N_3O_2S$ (301,4)

Mol.Gew.: 301 (massensp.)



Nach Methode B aus 1,3-Dimethyl-6-thiouramil und α -Brompropiophenon.

Ausbeute: 58 % d.Th.

Ber. % : 59,78 C, 5,02 H, 13,94 N, 10,64 S

Gef. % : 59,94 , 5,22 , 13,96 , 10,66

V.4.: Umsetzungen mit aliphatischen α -Halogenketonen

V.4.1.: 1,3-Dimethyl-6,7-dimethyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4]

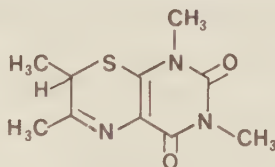
thiazin 22

hellgrünes Pulver

Fp.: 220°

$C_{10}H_{13}N_3O_2S$ (239,3)

Mol.Gew.: 239 (massensp.)



Nach Methode C werden 1,3-Dimethyl-6-thiouramil bei 60° mit 3-Brom-2-butanon zur Reaktion gebracht. Es scheidet sich ein grünlicher Niederschlag ab, der schnell scharf abgesaugt und mit viel Äthanol gewaschen wird. Das Rohprodukt verändert seine Farbe an der Luft sehr schnell und wird deshalb in einem lichtgeschützten Gefäß im Vakuumexsiccator getrocknet. Eine weitere Aufarbeitung der Substanz war nicht möglich, da sie sich sofort zersetzte.

Ausbeute: 20 % d.Th.

V.4.2.: 1,3-Dimethyl-6-methyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4]

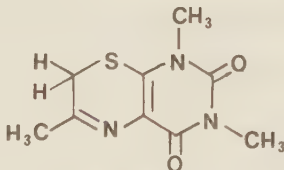
thiazin 25

braunes Pulver

Fp.: 190° Zers.

$C_9H_{11}N_3O_2S$ (225,2)

Mol.Gew.: 225 (massensp.)



Nach Methode A werden 1,3-Dimethyl-6-thiouramil mit Bromaceton in Methanol unter Zusatz von Pyridin umgesetzt. Alle Versuche, daß braune Rohprodukt aufzuarbeiten, blieben ergebnislos. Ausbeute: 25 % d.Th.

V.5.: Umsetzungen mit β -Halogen α -ketosäure-Derivaten

V.5.1.: 7-Methyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin-

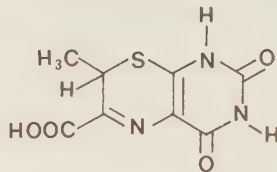
carbonsäure-(6) . H₂O 29 a

gelbe Rhomben (Wasser)

Fp.: ab 180° Zers.

C₈H₇N₃O₄S . H₂O (259,3)

Mol.Gew.: 259 (massensp.)



6-Thiouramil und 3-Brom-2-oxo-buttersäure werden nach Methode B umgesetzt. Während des Erhitzens scheidet sich ein gelber, kristalliner Niederschlag ab. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit viel Aethanol gewaschen und aus Wasser oder Aethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 72 % d.Th.

Ber. % : 37,06 C, 3,49 H, 16,21 N, 12,37 S

Gef. % : 37,13 , 3,56 , 16,24 , 12,36

V.5.2.: 1,3-Dimethyl-7-methyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4]

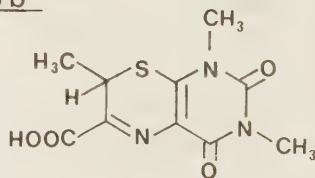
thiazin-carbonsäure-(6) . 2H₂O 29 b

gelbweißes Pulver (Aethanol)

Fp.: ab 200° Zers.

C₁₀H₁₁N₃O₄S . 2H₂O (305,3)

Mol.Gew.: 305 (massensp.)



Nach Methode B werden 1,3-Dimethyl-6-thiouramil und 3-Brom-2-oxo-buttersäure in Aethanol/Wasser gelöst. Bei Zusatz von Natriumacetat=

Lösung fällt aus der klaren Lösung ein gelbweißer, flockiger Niederschlag aus, dieser wird abgesaugt, mit Aethanol gewaschen und bei 100° getrocknet.

Ausbeute: 55 % d.Th.

Ber. % : 39,34 C, 4,94 H, 13,76 N, 10,50 S

Gef. % : 39,25 , 4,81 , 13,72 , 10,41

VI.: Darstellung verschiedener Pyrrolo-pyrimidin-Derivate

VI.1.: Allgemeine Arbeitsvorschriften

Methode A

Je 0,005 Mol des angegebenen Pyrimidothiazins werden unter Stickstoff mit 100 ml Dimethylformamid ca. 4-6 Stunden rückfließend erhitzt, anschließend der größte Teil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer abgezogen. Danach wird, wie im einzelnen beschrieben, der Rückstand weiterverarbeitet.

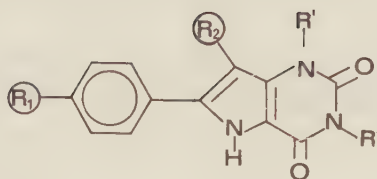
Methode B

Die Reaktionspartner werden, wenn nicht anders angegeben, im Molverhältnis 1:1 (je 0,01 Mol) in einer genügenden Menge Dimethylformamid unter Stickstoff gelöst und 4-6 Stunden rückfließend erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand nach Angabe weiterverarbeitet.

VI.2.: a) Nach Methode A wurden aus den Pyrimidothiazin-Derivaten

8a , **8c** , **8d** , **19a** und **19b** durch rückfließendes Erhitzen in DMFA die entsprechenden Pyrrolo [3,2-d] pyrimidine **41a** , **41b** , **41c** , **41d** und **41e** erhalten.

b) Die gleichen Produkte erhielten wir nach Methode B durch direkte Umsetzung der Thiouramile mit den entsprechenden α -Halogen-acetophenon-Derivaten in DMFA bei ca. 140°.



$R_1 =$	Nr.:	Fp.:	umkrist.	Ausbeute	
$R_2 =$	$R' =$		aus:	d.Th.	
H	41 a	über 330°	Aethanol	60 %	
H	H		weiße Nadeln		
Br	41 b	über 330°	Aethanol	56 %	
H	H		weiße Nadeln		
Br	41 c	über 330°	Aethanol	45 %	
H	CH ₃		weiße Nadeln		
H	41 d	315° Zers.	Aethanol	86 %	
Phenyl-	H		weiße Nadeln		
H	41 e	320°	Aethanol	82 %	
Phenyl-	CH ₃		weiße Blättchen		

Summenformel	Mol. Gew.	Ber. %:	C,	H,	N
	massensp.	Gef. %:	C,	H,	N
$C_{12}H_9N_3O_2$	227	63,43	, 4,00	, 18,49	
(227,2)		63,26	, 3,92	, 18,54	
$C_{12}H_8N_3O_2Br$	305/307	47,08	, 2,63	, 13,70	
(306,3)		47,08	, 2,51	, 13,41	
$C_{14}H_{12}N_3O_2Br$	333/335	50,31	, 3,62	, 12,57	
(334,3)		50,08	, 3,46	, 12,36	
$C_{18}H_{13}N_3O_2$	303	71,28	, 4,32	, 13,85	
(303,3)		71,30	, 4,34	, 13,85	
$C_{20}H_{17}N_3O_2$	331	72,50	, 5,17	, 12,68	
(331,3)		72,46	, 5,19	, 12,69	

VII.: Darstellung dimerer Pyrimido-thiazin-Derivate

VII.1.: Bis-1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b][1,4] thiazin-
carbonsäureaethylester-(6) 60

gelbes Pulver (Aethanol)

Fp.: 250° Zers.

$$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_2 \quad (564,6)$$

Mol.-Gew.: 564 (massensp.)

6,Og 1,3-Dimethyl-6-thiouramil

werden in 135 ml Aethanol unter

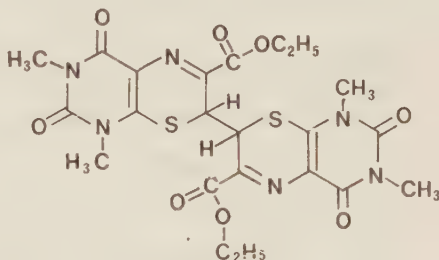
Stickstoff suspendiert. Dazu gibt man 9,0g Brombrenztraubensäureäthylester und erhitzt 5 Stunden am Rückfluß. Nach kurzer Zeit fällt aus der klaren Lösung ein orangegelber Niederschlag aus. Dieser wird abgesaugt und bei 100° getrocknet.

Ausbeute: 48 % d.Th.

Ber. % : 46,81 C, 4,25 H, 14,89 N, 11,35 S

Gef. % : 46,81 , 4,27 , 14,71 , 11,36

Bei der Umsetzung nach Methode C erhielten wir ebenfalls das dimere Produkt.



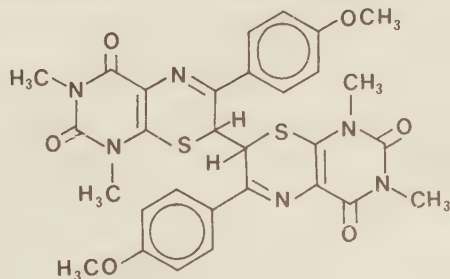
VII.2.: Bis-1,3-Dimethyl-6-(4'-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin **57**

hellgelbes Pulver (Eisessig)

Fp.: über 330° Zers.

$$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2 \quad (632,7)$$

Mol. Gew.: 632 (massensp.)



Nach Methode C werden 1,3-Dimethyl-6-thiouramil mit 2-Brom-4'-methoxy-acetophenon zur Reaktion gebracht.

Ausbeute: 65 % d.Th.

Ber. % : 56,95 C, 4,46 H, 13,28 N, 10,14 S

Gef. % : 57,10 , 4,37 , 13,08 , 9,86

VII.3.: Bis-1,3-Dimethyl-6-(4'-nitrophenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin 8 r d im.

gelbes Pulver (Eisessig)

Fp.: über 340°

$C_{28}H_{22}N_8O_8S_2$ (662,7)

Mol.Gew.: 662 (massensp.)

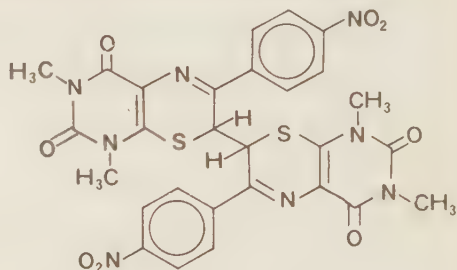
Das monomere 1,3-Dimethyl-6-

(4'-nitrophenyl)-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin wird aus Eisessig/Kohle umkristallisiert.

Ausbeute: 58 % d.Th.

Ber. % : 50,75 C, 3,35 H, 16,91 N, 9,68 S

Gef. % : 50,94 , 3,57 , 17,21 , 9,88



VIII.: Alkylierungsreaktionen an Pyrimido-thiazin-Derivaten

VIII.1.: 1,3-Dibenzyl-6-phenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4]

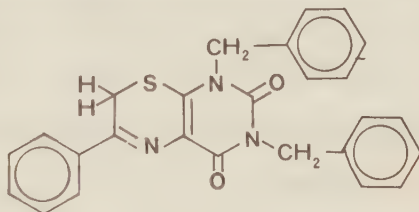
thiazin 72

gelbe Kristalle (Aethanol)

Fp.: 65° Zers.

$C_{26}H_{21}N_3O_2S$ (439,5)

Mol.Gew.: 439 (massensp.)



1,3g 6-Phenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (8 a) werden in 40 ml Dimethylformamid in der Wärme (bis 60°) gelöst. In die erkaltete Lösung suspendiert man 3,2g fein gepulvertes wasserfreies Kaliumcarbonat und läßt langsam 3,4g Benzylbromid zutropfen. Nach 24-stündigem intensiven Rühren gießt man in 60 ml Eiswasser, stellt mit verdünnter Essigsäure auf pH 5 ein, wobei sich ein brauner öliger Niederschlag bildet. Dieser wird scharf abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen.

Ausbeute: 70 % d.Th.

Ber. % : 71,05 C, 4,82 H, 9,56 N, 7,29 S

Gef. % : 71,32 , 4,90 , 9,28 , 7,06

VIII.2.: 1,3-Dibenzyl-6-phenyl-7-methyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b]

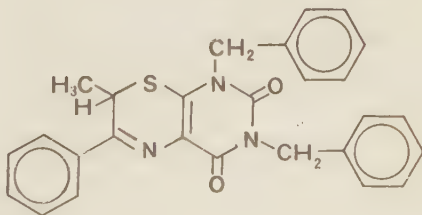
[1,4] thiazin 74

gelbe Nadeln (Aethanol)

Fp.: 182°

$C_{27}H_{23}N_3O_2S$ (453,6)

Mol.Gew.: 453 (massensp.)



1,5g 6-Phenyl-7-methyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (20 a)

werden nach obiger Vorschrift mit Benzylbromid umgesetzt.

Ausbeute: 85 % d.Th.

Ber. % : 71,50 C, 5,11 H, 9,26 N, 7,07 S

Gef. % : 71,66 , 5,60 , 9,13 , 6,83

VIII.3.: 1,3-Dibenzyl-6,7-diphenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4]

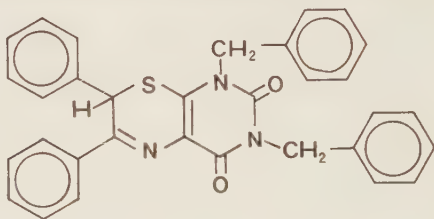
thiazin 73

gelbe Kristalle (Aethanol)

Fp.: 195°

$C_{32}H_{25}N_3O_2S$ (515,6)

Mol.Gew.: 515 (massensp.)



0,85g 6,7-Diphenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (19 a)

werden in 20 ml DMFA mit 1,6g fein gepulvertem wasserfreien Kaliumcarbonat in der Kälte suspendiert. Dazu läßt man 1,7g Benzylbromid, in etwas DMFA gelöst, langsam zutropfen, rührt 24 Stunden lang, gießt danach in 30 ml Eiswasser und stellt mit verdünnter Essigsäure auf pH 5 ein. Es bildet sich ein gelbes Öl, das nach dem Stehen an der Luft kristallin wird.

Ausbeute: 92 % d.Th.

Ber. % : 74,54 C, 4,89 H, 8,13 N, 6,22 S

Gef. % : 74,79 , 5,15 , 8,11 , 5,86

VIII.4.: 1,3-Diaethyl-6,7-diphenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4]

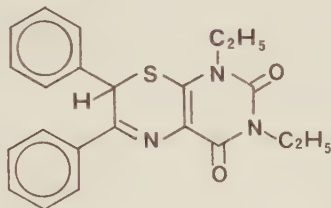
thiazin 75

gelbe Rhomben (Aethanol)

Fp.: 168°

C₂₂H₂₁N₃O₂S (391,5)

Mol.Gew.: 391 (massensp.)



1,7g 6,7-Diphenyl-2,4-dioxo-pyrimido [4,5-b] [1,4] thiazin (19 a) werden mit 2,2g Aethylbromid in einer Dimethylformamid/Pottasche-Suspension umgesetzt. Beim Eingießen der Lösung in Eiswasser bildet sich eine schmierige gelbe Masse, die beim Stehen im Kühlschrank kristallin wird.

Ausbeute: 57 % d. Th.

Ber. % : 67,50 C, 5,41 H, 10,73 N, 8,19 S

Gef. % : 67,25 , 5,61 , 10,24 , 8,18

IX.: Nucleophile Addition an Pyrimido-thiazin-Derivaten

IX.1.: Allgemeine Arbeitsvorschriften

Methode A

Wir erhitzen die Pyrimidothiazine 19 a,b , 8 a,b und 20 a,b mit Chloranil in Dioxan ca. 6 Stunden unter Rückfluß. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit viel Xylol und Aethanol gewaschen, um den Überschuß an Chloranil und das bei der Reaktion entstandene Hydrochinon zu entfernen. Der Rückstand wurde dann aus Methanol/Kohle umkristallisiert.

Methode B

Wir setzten die Pyrimidothiazine 19 a,b , 8 a,b und 20 a,b direkt mit Chloranil in Methanol um. Der erhaltene Niederschlag wurde dann ebenfalls aus Methanol/Kohle umkristallisiert.

IX.2.: 1,3-Dimethyl-6-(4'-methoxyphenyl)-7-hydroxy-2,4-dioxo-pyrimido

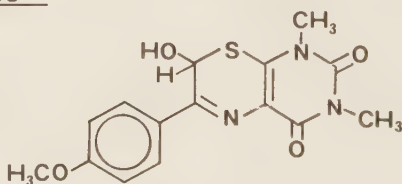
[4,5-b] [1,4] thiazin 58

gelbbraune Nadeln (Aethanol)

Fp.: ab 200° Zers.

$C_{15}H_{16}N_3O_3S$ (333,4)

Mol. Gew.: 333 (massensp.)



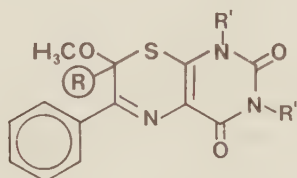
Das Filtrat von 57 wird mit etwas Aethanol und viel Wasser versetzt, wobei ein gelbbrauner Niederschlag ausfällt. Dieser wird scharf abgesaugt und mit Wasser und Aethanol gewaschen.

Ausbeute: 30 % d.Th.

Ber. % : 54,04 C, 4,53 H, 12,61 N, 9,62 S

Gef. % : 53,55 , 4,53 , 12,21 , 9,25

IX.3.: Die entsprechenden 7-Methoxy-pyrimido-thiazin-Derivate wurden sowohl nach Methode A als auch nach Methode B hergestellt:



R	Nr.	Fp.:	umkrist.	Ausbeute
	R'		aus:	d.Th.
-C ₆ H ₅	82	182°	Methanol	35 %
	-H		gelbgrüne Kristalle	
-C ₆ H ₅	83	155°	Methanol	40 %
	-CH ₃		gelbweiße Blättchen	
-H	84	255° Zers.	Methanol	38 %
	-H		gelbe Kristalle	
-H	85	185°	Methanol	48 %
	-CH ₃		gelbe Rhomben	
-CH ₃	86	ab 260° Zers.	Methanol	30 %
	-H		gelbe Nadeln	
-CH ₃	87	135° Zers.	Methanol	20 %
	-CH ₃		gelbe Rhomben	

Summenformel	Mol.-Gew.	Ber. %:	C,	H,	N,	S
	(massensp.)	Gef. %:	C,	H,	N,	S
$C_{19}H_{15}N_3O_3S$	365	62,48	, 4,14	, 11,50	, 8,76	
365,3		62,02	, 4,06	, 11,33	, 8,47	
$C_{21}H_{19}N_3O_3S$	393	64,10	, 4,87	, 10,68	, 8,15	
393,5		63,77	, 4,71	, 10,59	, 7,91	
$C_{13}H_{11}N_3O_3S$	289	53,96	, 3,86	, 14,52	, 11,08	
289,3		53,64	, 4,15	, 14,59	, 10,77	
$C_{15}H_{15}N_3O_3S$	317	56,77	, 4,76	, 13,24	, 10,10	
317,4		56,34	, 4,48	, 13,11	, 9,87	
$C_{14}H_{13}N_3O_3S$	303	55,43	, 4,32	, 13,85	, 10,57	
303,3		55,47	, 4,24	, 14,03	, 10,78	
$C_{16}H_{17}N_3O_3S$	331	58,00	, 5,17	, 12,68	, 9,67	
331,3		57,84	, 4,97	, 12,36	, 9,39	

X.: Literaturverzeichnis

- 1) H.Fenner: Arzneimittel-Forsch. 20,1815 (1970)
- 2) H.Fenner: Tetrahedron Letters 1970,617
- 3) H.Fenner u. P.Michaelis: Arch.Pharm. (im Druck)
- 4) H.Fenner, P.Michaelis, S.Ghisla u. P.Hemmerich:
Helv.chim.Acta (in Vorbereitung)
- 5) H.Fenner, H.H.Rössler, S.Ghisla u. P.Hemmerich:
Helv.chim.Acta (in Vorbereitung)
- 6) R.L.Blakley u. J.F.Morrison in: Chemistry and Biology of Pteridines,
International Printing Co.LTD., Tokyo 1970
- 7) J.Weinstock u. V.D.Wiebelhaus in: Pteridine Chemistry,
Pergamon Press, Oxford-Frankfurt 1964
- 8) G.M.Brown, R.A.Weisman u. D.A.Molnar:
J.Biol.Chem. 236,2534 (1961)
- 9) G.M.Brown: J.Biol.Chem. 237,536 (1962)
- 10) M.J.Griffin u. G.M.Brown: J.Biol.Chem. 239,310 (1964)
- 11) J.J.Reynolds u. G.M.Brown: J.Biol.Chem. 239,317 (1964)
- 12) R.A.Weisman u. G.M.Brown: J.Biol.Chem. 239,326 (1964)
- 13) F.L.Rose: J.Chem.Soc. 1952,3448
- 14) M.Ishidate, H.Yuki: Chem.Pharm.Bull. 8,131 (1960)
- 15) E.F.Schroeder: U.S.Patent 3,080,364 (5.März 1963)
ref.: C.A. 59,6420 (1963)
- 16) U.S.Patent 3.303,192 (7.Febr. 1967)
ref.: C.A. 66,95072 (1967)

- 17) E.F.Schroeder: U.S.Patent 3,270,011 (30.Aug. 1966)
ref.: C.A. 65,15397 (1966)
U.S.Patent 3,155,665 (3.Nov. 1964)
ref.: C.A. 62,4036 (1965)
- 18) T.S.Safonova u. M.P.Nemeryuk: Khim.Geterotsikl.Soedin. 1965, 149
C.A. 63,5642 (1965)
ibid., 1966, (5), 714 C.A. 67,64355 (1967)
ibid., 1966, (5), 470 C.A. 65,8903 (1966)
ibid., 1967, (3), 486 C.A. 69,52082 (1968)
ibid., 1971, (7), 73 C.A. 75,35925 (1971)
- 19) T.S.Safonova u. M.P.Nemeryuk:
Izobret., Prom.Obraztsy, Tovanye 1967, 44, 34
C.A. 69,27440 (1968) C.A. 69,36162 (1968)
- 20) T.S.Safonova u. A.F.Keremov:
ibid., 1969, 46, 17 C.A. 71,49955 (1971)
ibid., 1971, 48, 218 C.A. 76,127005 (1972)
- 21) E.C.Taylor u. E.E.Garcia: J.Org.Chem. 29,2121 (1964)
- 22) T.S.Safonova, Yu u. N.Sheinker, M.P.Nemeryuk, E.M.Peruleni u.
G.P.Syrova: Tetrahedron Letters 1971, 5453
- 23) W.Pfleiderer: Chem.Ber. 90,2582-2638 (1957)
- 24) Chem.Ber. 91,1671 (1958)
- 25) Chem.Ber. 92,3190 (1959)
- 26) W.Pfleiderer u. G.Nübel:
Chem.Ber. 93,1406 (1960)

- 27) W.Pfleiderer, E.Liedek, R.Lohrmann u. M.Rukwied:
Chem.Ber. 93, 2015 (1960)
- 28) W.Pfleiderer u. M.Rukwied: Chem.Ber. 94, 1 (1961)
- 29) W.Pfleiderer u. R.Lohrmann: Chem.Ber. 94, 12 (1961)
- 30) W.Pfleiderer u. M.Rukwied: Chem.Ber. 94, 118 (1961)
- 31) W.Pfleiderer u. E.C.Taylor: J.Amer.chem.Soc. 82, 3765 (1960)
- 32) W.Pfleiderer u. R.Lohrmann: Chem.Ber. 94, 2708 (1961)
- 33) Chem.Ber. 95, 738 (1962)
- 34) W.Pfleiderer: Chem.Ber. 95, 749 (1962)
- 35) W.Pfleiderer, E.Liedek u. M.Rukwied: Chem.Ber. 95, 755 (1962)
- 36) W.Pfleiderer u. M.Rukwied: Chem.Ber. 95, 1591 (1962)
- 37) W.Pfleiderer u. K.Deckert: Chem.Ber. 95, 1597 (1962)
- 38) G.Nübel u. W.Pfleiderer: Chem.Ber. 95, 1605 (1962)
- 39) Chem.Ber. 95, 1615 (1962)
- 40) W.Pfleiderer u. F.Reisser: Chem.Ber. 95, 1621 (1962)
- 41) W.Pfleiderer u. H.Fink: Chem.Ber. 96, 2950 (1963)
- 42) Chem.Ber. 96, 2964 (1963)
- 43) D.Söll u. W.Pfleiderer: Chem.Ber. 96, 2977 (1963)
- 44) J.Heterocyclic Chem. 1, 23 (1964)
- 45) W.Pfleiderer u. F.Reisser: Chem.Ber. 99, 536 (1966)
- 46) W.Pfleiderer u. H.Zondler: Chem.Ber. 99, 3008 (1966)
- 47) W.Pfleiderer u. E.Bühler: Chem.Ber. 99, 3022 (1966)
- 48) W.Pfleiderer, J.W.Bumting, D.P.Perrin u. G.Nübel:
Chem.Ber. 99, 3503 (1966)
- 49) Chem.Ber. 101, 1072 (1968)

- 50) W.Pfleiderer u. H.U.Blank: Angew.Chem. 80,534 (1968)
- 51) W.Pfleiderer,E.Bühler u. D.Schmidt: Chem.Ber. 101,3794 (1968)
- 52) G.Konrad u. W.Pfleiderer: Chem.Ber. 103,722 (1970)
- 53) Chem.Ber. 103,735 (1970)
- 54) W.Pfleiderer,H.Zondler u. R.Mengel: Liebigs Ann.Chem. 741,64 (1970)
- 55) H.Rokos u. W.Pfleiderer: Chem.Ber. 104,739 (1971)
- 56) Chem.Ber. 104,770 (1971)
- 57) W.Pfleiderer u. H.Deiss: Chem.Ber. 104,780 (1971)
- 58) W.Pfleiderer,R.Mengel u. P.Hemmerich: Chem.Ber. 104,2273 (1971)
- 59) W.Pfleiderer u. R.Mengel: Chem.Ber. 104,2313 (1971)
- 60) G.B.Barlin u. W.Pfleiderer: Chem.Ber. 104,3069 (1971)
- 61) W.Pfleiderer u. R.Mengel: Chem.Ber. 104,3842 (1971)
- 62) E.C.Taylor,M.J.Thompson,K.Perlman,R.Mengel u. W.Pfleiderer:
J.Org.Chem. 36,4012 (1971)
- 63) J.Mirza,W.Pfleiderer,A.D.Brewer,A.Stuart u. H.C.S.Wood:
J.Chem.Soc.(C) 1970, (3),437
- 64) Dissertation J.Mirza,Universität Stuttgart (1968)
- 65) M.Viscontini u. S.Huwyler: Helv.chim.Acta 48,764 (1965)
- 66) H.J.X.Mager u. W.Berends: Rac.Trav.Chim. 78,109 (1959)
- 67) K.Kobayashi u. M.Goto in: Chemistry and Biology of Pteridines,
International Academic Printing Co.LTD. Tokyo,1970
- 68) J.M.Rice,G.D.Dudek u. M.Barber: J.Amer.Chem.Soc. 87,4569 (1965)
- 69) R.W.Reiser: Organic Mass Spectrometry 2,467 (1969)

70) J.Ulrich, R.Teoule, R.Massot u. A.Cornu:

Organic Mass Spectrometry 2, 1183 (1965)

71) K.Tanaka, T.Sugawa, R.Nakamori, Y.Sanno u. Y.Ando:

Yakugaku Zasshi 75, 770 (1955) C.A. 49, 14001 (1955)

72) F.L.Rose: J.Chem.Soc. 1954, 4116

73) K.Tanaka et al.: Japan.Patent 223 (21.Jan. 1955) C.A. 50, P.16879
(1956)

74) K.Tanaka et al.: Japan.Patent 1375 (27.Feb. 1958) C.A. 53, P.1389
(1959)

75) W.Pfleiderer u. H.Mosthaf: Chem.Ber. 90, 738 (1957)

76) Dissertation A.Motschall, Fachbereich Pharmazie,

Freie Universität Berlin (in Vorbereitung)

77) K.Anzai, G.Nakamura u. S.Suzuki: J.Antibiotics (Tokyo) 10A, 201 (1957)

78) J.H.Bowie, A.W.Johnson u. G.Thomas: Tetrahedron Letters 1964, 863

79) E.C.Taylor u. R.W.Hendess: J.Amer.Chem.Soc. 86, 951 (1964)

80) J.Davoll: J.Chem.Soc. 1960, 131

81) E.C.Taylor u. E.E.Garcia: J.Org.Chem. 30, 655 (1965)

82) M.Wilhelm u. P.Schmidt: Helv.chim.Acta 53, 1697 (1970)

83) K.Tanaka et al.: Chem.Pharm.Bull. 12, 1024 (1964)

84) J.A.Montgomery u. K.Hewson: J.Org.Chem. 30, 1528 (1965)

85) J.F.Gerster, B.C.Hinshaw, R.K.Robins, L.B.Townsend:

J.Heterocyclic Chem. 6, 207 (1969)

86) F.Cassidy, R.K.Olson u. R.K.Robins:

J.Heterocyclic Chem. 5, 461 (1968)

87) J.D.Loudon, L.B.Young u. A.A.Robertson: J.Chem.Soc. 1964, 591

- 88) D.Lednicher u. D.E.Emmert: J.Heterocyclic Chem. 8,903 (1971)
- 89) E.F.Schroeder u. R.M.Dodson: J.Amer.Chem.Soc. 84,1904 (1962)
- 90) R.Harville u. S.F.Reed: J.Org.Chem. 33,3979 (1968)
- 91) H.Möhrle u. G.Luther: Dt.Apoth.Ztg. 50,1937 (1971)
- 92) A.Ehrenberg, P.Hemmerich, F.Müller, T.Okada u. M.Viscontini:
Helv.chim.Acta 50,411 (1967)
- 93) A.Ehrenberg, P.Hemmerich, F.Müller u. W.Pfleiderer:
Eur.J.Biochem. 16,584 (1970)
- 94) W.Pfleiderer u. E.C.Taylor: J.Amer.Chem.Soc. 82,3765 (1960)
- 95) D.Sica, C.Santacroce, G.Prota: J.Heterocyclic Chem. 7,1143 (1970)
- 96) A. u. G. Funke u. B.Millet: Bull.Soc.Chim.France 1961,1524
- 97) M.Wilhelm u. P.Schmidt: J.Heterocyclic Chem. 6,635 (1969)
- 98) F.Arndt, L.Loewe u. L.Ergener: Rev.Fac.Sci.Univ.Istanbul A13,112(1948)
- 99) H.C.S.Wood, T.Rowan, A.Stuart in: Pteridine Chemistry,
Pergamon Press, Oxford-Frankfurt, (1964)
- 100) T.Rowan, H.C.S.Wood u. P.Hemmerich: Proc.Chem.Soc. 1961,260
- 101) E.Fischer u. L.Ach: Liebigs Ann.Chem. 288,157 (1895)
- 102) G.P.Hager u. C.Kaiser: J.Amer.Pharm.Ass. 44,195 (1955)
- 103) W.Traube: B. 33,1382 und 3035 (1900)
- 104) W.Traube: Liebigs Ann.Chem. 432,266 (1923)
- 105) W.Pfleiderer: Chem.Ber. 90,2272 (1957)
- 106) A.M.Ward: Organic Syntheses, Collective Volume II, 159 (1932)

Lebenslauf

Am 25. Mai 1942 wurde ich als zweiter Sohn des Amtsgerichtsrats Edmund Motschall und seiner Ehefrau Maria geb. Bether in Wolgast geboren.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschulen in Tüttendorf und Gettorf. Anschließend wechselte ich an das Herder-Gymnasium in Rendsburg, wo ich im Februar 1963 die Reifeprüfung bestand.

Von April 1963 bis März 1965 leistete ich meinen Wehrdienst ab. Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Hirsch-Apotheke in Rendsburg bestand ich im März 1967 die Pharmazeutische Vorprüfung. Im Sommersemester 1967 begann ich das Pharmaziestudium an der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich am 20. April 1970 die Pharmazeutische Staatsprüfung.

Anschließend begann ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Fenner am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin die vorliegende Arbeit.

Die Approbation als Apotheker erhielt ich im Mai 1971.

Am 1. Juni 1971 heiratete ich Annegret Hoffmann.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Eiden, Fenner, Frömming, Hänsel, Manecke, Möhrle, Rehse und Schenck.

